Reaktionen von 3-Acylchromonen mit CH-aciden Verbindungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Schikorr
aus Berlin

Berlin 1970

Reaktionen von 3-Acylchromonen mit CH-aciden Verbindungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Schikorr
aus Berlin

Berlin 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Als Dissertation angenommen am: 11.2.1970

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 5. 70

Tag der Promotion: 17. JULI 1970

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Schenck

Meiner Mutter in herzlicher
Dankbarkeit gewidmet

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden,

Direktor des Pharmazeutischen Institutes der Freien Universität Berlin, auf dessen Veranlassung und unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, danke ich für seine wertvolle und großzügige Hilfe sehr herzlich.

THEORETISCHER TEIL

Inhalt:

Seite

Theoretischer Teil

1. Einleitung 7

2. Umsetzungen von 3-Acylchromonen mit nucleophilen Verbindungen in Pyridin/Triäthylamin 18

3. Umsetzungen von 3-Acylchromonen mit nucleophilen Verbindungen in Acetanhydrid/Eisessig 43

4. Reaktionen von 3-Formylchromon mit 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil in wässrigen Lösungen 66

5. Umsetzungen von Chromon mit Barbitursäure-derivaten in Pyridin/Triäthylamin 75

6. Zusammenfassung 81

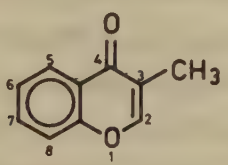
Experimenteller Teil

Inhaltsverzeichnis 84

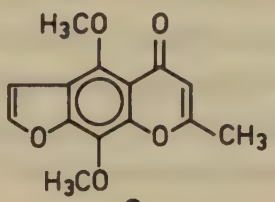
Einleitung

1. In den letzten Jahren hat die biologische Aktivität substituierter Chromone das Interesse einer Reihe von Untersuchern gefunden. So berichtete Wiley [1] über bronchodilatorische und coronarspasmolytische Eigenschaften verschiedener Chromone, vor allem von solchen, die in 2-Stellung heterocyclische Substituenten tragen.
Jongebreur [2,3] stellte fest, daß außerdem Alkylgruppen in 2-Stellung einen Wirkungsanstieg hervorrufen, sowie 2-Furyl-, 3-Pyridyl-, m-Aminophenyl- oder Phenylreste. Auch eine Methylgruppe in 3-Stellung des Chromonkernes kann die pharmakologischen Eigenschaften günstig beeinflussen.

Seit einiger Zeit finden beispielsweise Tricromyl (**1**), Khellin (**2**) und Khellinderivate als Spasmolytica Verwendung[4].



1

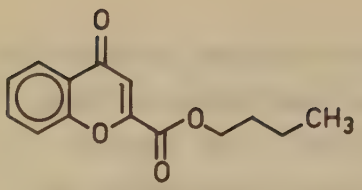


2

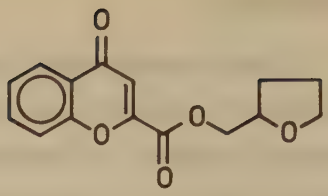
Die Wirkung des Khellins wird stark übertroffen durch einige Chromon-2-carbonsäuren, besonders durch den n-Butylester **3** sowie den Tetrahydrofurfurylester **4** [5].

---

1) P.F. Wiley: J. Amer. chem. Soc. 74, 4329 (1952)
2) G. Jongebreur: Pharmac. Weekbl. 86, 661 (1952)
3) G. Jongebreur: Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 90, 384 (1952)
4) G. Ehrhart, H. Ruschig: Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1968, S.43
5) J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt, M. Sanzi: Helv. chim. Acta 34, 767 (1951)

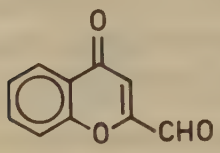


3

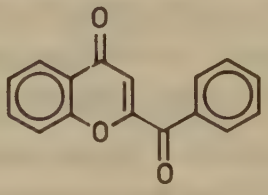


4

Die freie Chromon-2-carbonsäure ist dagegen unwirksam [5]. Aber auch 2-Acylchromone zeigen am isolierten Kaninchenherzen coronardilatorische Wirkung, und zwar vor allem 2-Formyl-(**5**) und 2-Benzoylchromon(**6**)[6].



5



6

Die Substituenten in 3-Stellung des Chromonringes sind bisher wenig variiert worden. Das mag daran liegen, daß geeignete Herstellungsverfahren fehlen, obwohl sich die verschiedensten Autoren mit der Synthese solcher Verbindungen beschäftigt haben.

1.1. Als erstes 3-Acylchromon wurde 1901 von v.Kostanecki das 7-Acetoxy-3-acetyl-2-methylchromon formuliert(**7**)[7,8]. Es war bereits von Nagai und Tahara [9,10] aus Resacetophenon, Essigsäureanhydrid und Natriumacetat synthetisiert worden,

---

6) J. Schmutz, R. Hirt, H. Lauener: Helv. chim. Acta 35, 1168 (1952)

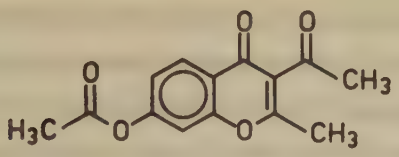
7) St.v.Kostanecki, A. Rożycki: Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 102 (1901)

8) St.v.Kostanecki, L. Lloyd: Ber.dtsch.chem.Ges.34,2946 (1901)

9) W.N. Nagai: Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 1284 (1892)

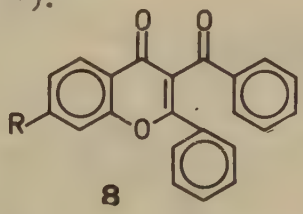
10) Y. Tahara: Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 1292 (1892)

ohne daß diesen Autoren die Strukturaufklärung gelang.



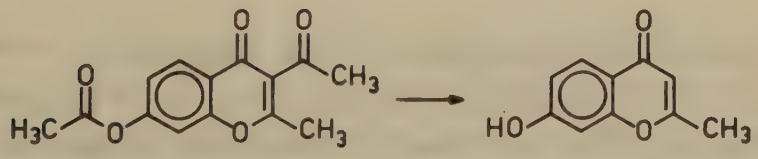
7

1.2. Allan und Robinson stellten unter Verwendung von Anhydriden und Salzen aromatischer Carbonsäuren die entsprechenden 3-Acylflavone her(**8**) [11,12] (Allan-Robinson-Flavon-Synthese [13]).



8

Baker zeigte später [14] die allgemeine Anwendbarkeit der Kostanecki-Robinson-Synthese. Werden die 3-Acylchromone alkalischer Hydrolyse unterworfen, so geht die Acylgruppe verloren und es entstehen in 3-Stellung unsubstituierte Chromone(**9**) [13].

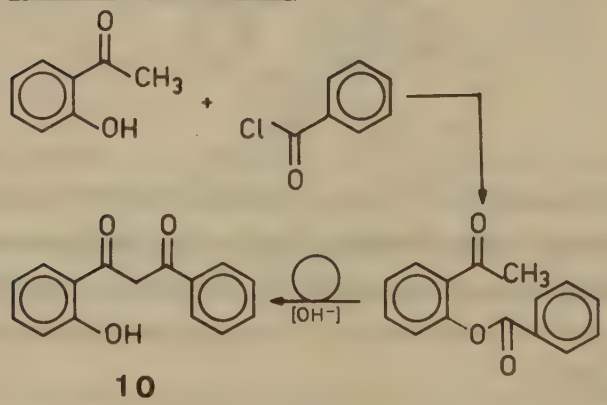


9

11) J. Allan, R. Robinson: J.chem.Soc. 125, 2192 (1924)
12) J. Allan, R. Robinson: J.chem. Soc.1926, 2334
13) Krauch-Kunz: Reaktionen der organischen Chemie, 4. Auflage, Dr. Alfred Hüthig Verlag, 1969, S.361
14) W. Baker: J.chem.Soc. 1933, 1383

1.3. Ganz ähnlich können 3-Acylchromone hergestellt werden aus 1,3-Diketonen nach der Baker-Venkataraman-Methode [14,15,16,17]. Dabei werden verschiedene 2-Hydroxyacetophenone mit entsprechenden Säurechloriden zu Estern umgesetzt und diese anschließend durch intramolekulare Umlagerung der Acylgruppe am phenolischen Sauerstoffatom in das Acyloxyacetophenon **10** übergeführt. Anschließend wird dann aus diesem 1,3-Diketon mit dem Natriumsalz und dem Anhydrid einer Säure R-COOH das entsprechende Chromon gewonnen.

Baker-Venkataraman:

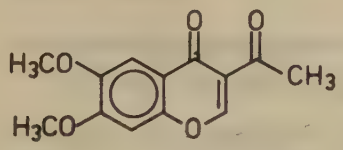


10

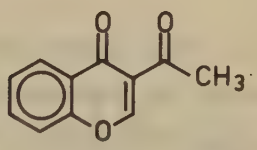
Die Baker-Venkataraman-Reaktion wurde ausgedehnt auf ω-Methyl-, ω-Methoxy-und ω-Phenylderivate von o-Acylacetophenonen, so daß verschiedene 3-substituierte Chromone erzielt werden können [18,19].

15) H.S. Mahal, K. Venkataraman: Current Sci. 2, 214 (1933)
16) H.S. Mahal, K. Venkataraman: J.chem.Soc. 1934, 1767
1935, 886
17) T.S. Wheeler et al.: Proc.roy.Dublin Soc. 24, 291 (1948)
18) H.M. Lynch et al.: J.chem.Soc. 1952, 2063
19) W.D. Ollis, D. Weight: J.chem.Soc. 1952, 3826

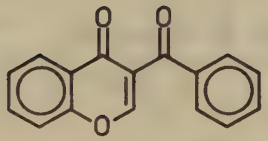
1.4. In 2-Stellung unsubstituierte 3-Acylchromone lassen sich aus 1,3-Diketonen nach dem von Claisen beschriebenen Verfahren mit Orthoameisensäuretriäthylester in Acetanhydrid herstellen. Nach dieser Methode haben Jones, Mackenzie, Robertson und Whalley das 6,7-Dimethoxy-3-acetylchromon(11) gewonnen [20]. Eiden und Haverland [21] stellten auf die gleiche Weise 3-Acetyl-(12), 3-Benzoyl-(13) und 3-Formylchromon(14) her.



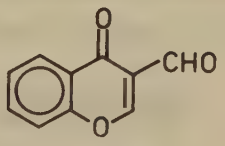
11



12



13



14

Solche 3-Acylchromone konnte Haverland auch noch auf andere Weise gewinnen [22]. Aus o-Hydroxy-ω-formylacetophenon und einem Aldehyd entstand das entsprechende Carbinol, das dann oxydativ in das Acylchromon übergeführt wurde.

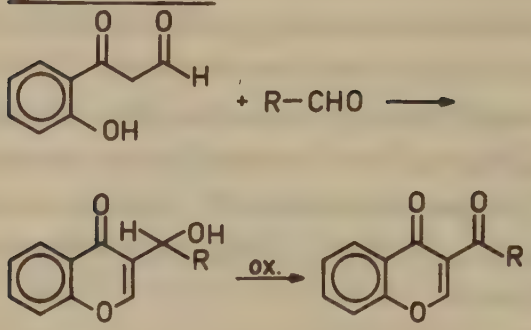
---

20) G.H. Jones, J.B.D. Mackenzie, A. Robertson, W.B. Whalley: J.chem.Soc. 1949, 562

21) F. Eiden, H. Haverland: Arch. Pharmaz. 300, 806 (1967)

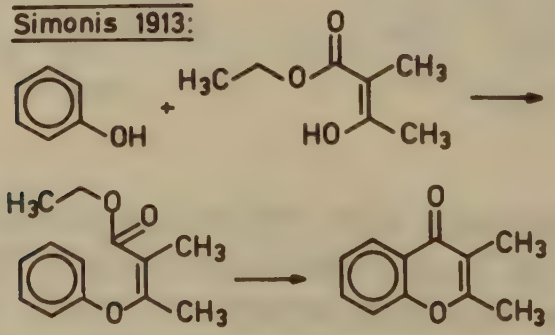
22) H. Haverland: Dissertation, Berlin 1967

Haverland 1967:



1.5. Nach Simonis lassen sich 3-substituierte Chromone aus Phenol und ß-Dicarbonylverbindungen herstellen [23,24]. Alkylacetessigester kondensieren in Gegenwart von Schwefelsäure mit Phenolen zu Cumarinen (Pechmann-Duisberg-Reaktion [25,26]). Wird aber statt der Schwefelsäure Phosphorpentoxyd als wasserentziehendes Mittel benutzt, so entstehen gelegentlich geringe Ausbeuten an Chromonen.

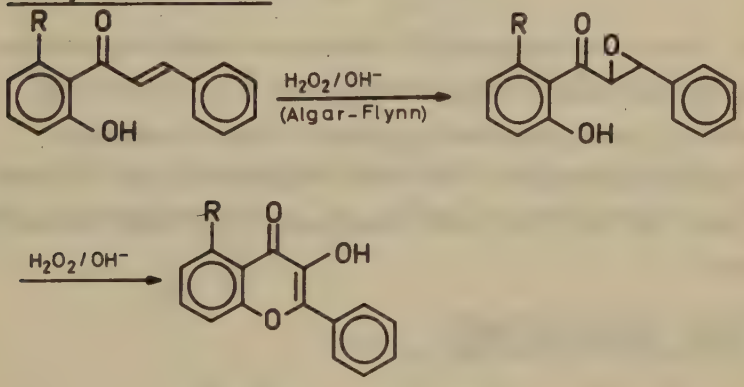
Simonis 1913:



23) H.Simonis, E.Petschek: Ber.dtsch.chem.Ges. 46, 2014 (1913)
24) H.Simonis, A.Elias: Ber.dtsch.chem.Ges. 49, 768 (1916)
25) H.v.Pechmann, C.Duisberg: Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 2119 (1883)
26) A.Robertson, R.B.Watson, E.T.Jones: J.chem.Soc. 1932, 1681

1.6. Chromone, die in 3-Stellung eine OH-Gruppe tragen, z.B. Flavonole, lassen sich nach der Ranjorwa-Reaktion [27] in mäßigen Ausbeuten herstellen aus o-Hydroxyacetophenon und Aldehyden in alkalischem Medium unter Lichteinfluß. Sehr viel günstiger dagegen [28] ist die Herstellung über die entsprechenden Chalkone, die anschließend nach der Algar-Flynn-Methode [29] durch Oxydation mit alkalischer Wasserstoffsuperoxydlösung in die 3-Hydroxychromone überführt werden können [30,13].

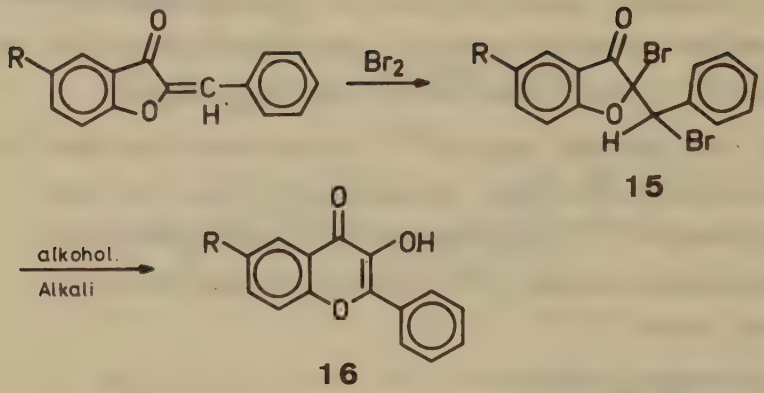
Raut, Wender 1960:



1.7. Nach Auwers lassen sich 3-Hydroxychromone aus Cumaranonen herstellen durch Ringerweiterung zum Flavonol [31]. Wird an ein 2-Benzalcumaranon-(3) Brom addiert, so entsteht 2-Brom-2-(ω-brombenzyl)-cumaranon-(3)(**15**). Durch Einwirkung von alkoholischem Alkali entsteht hieraus Flavonol **16**.

27) S.D. Limaye, D.B. Limaye: Rasayanam 2, 41 (1952)
vgl.: C.A. 47, 4879 (1953)
28) K.B. Raut, S.H. Wender: J.org.Chem. 25, 50 (1960)
29) J. Algar, J.P. Flynn: Proc.Roy.Irish Acad. 42B, 1 (1934)
30) T. Oyamada: Bull.chem.Soc. Japan 10, 182 (1935)
31) K.v.Auwers, K.Müller: Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 4233 (1908)

Auwers 1908:

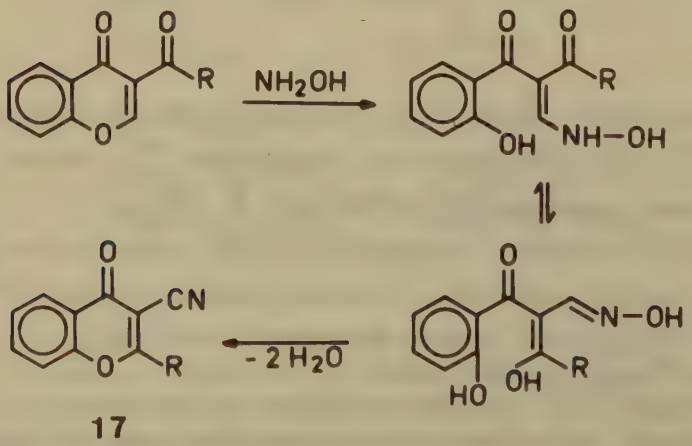


15

16

1.8. Durch eine interessante Umlagerungsreaktion stellten Eiden und Haverland 3-Cyanochromone her [32]. Die Autoren setzten in 2-Stellung unsubstituierte 3-Acylchromone mit Hydroxylaminhydrochlorid um. Unter Ringaufspaltung entstand ein Enol, aus dem sich unter Wasseraustritt 3-Cyanochromon (17) bildete.

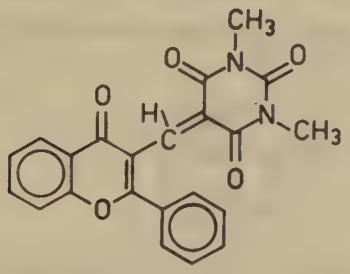
Eiden, Haverland 1965:



17

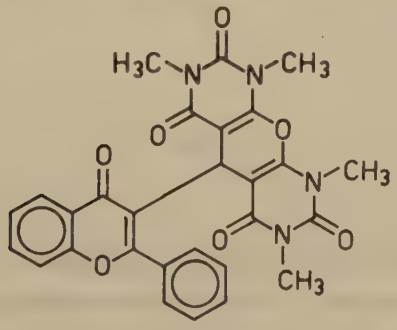
32) F. Eiden, H. Haverland: Naturwissenschaften 1965, 513

1.9. Ganz ähnlich verlief eine Reaktion, die von Eiden und Fenner publiziert wurde [33]. In basischem Medium entstand aus 3-Benzoylchromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure ein Flavon, das in 3-Stellung über eine Methingruppe mit der Barbitursäure verknüpft war **(18)**.



18

Beim Erhitzen in Acetanhydrid dagegen entstand aus den gleichen Ausgangskomponenten ein Bis-Barbitursäurederivat **(19)**.

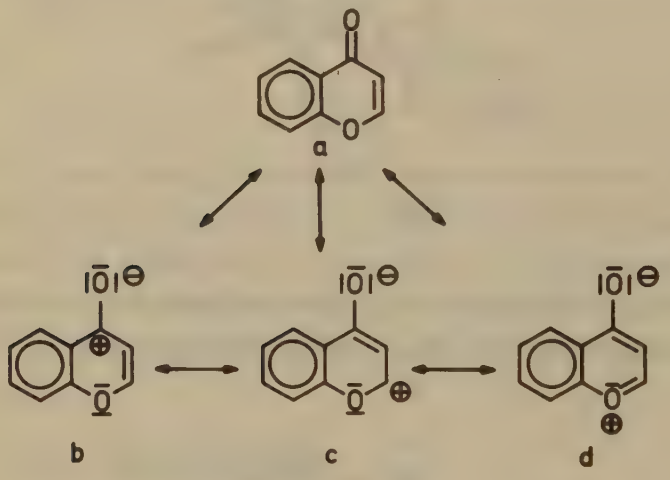


19

33) F. Eiden, H. Fenner: Chem. Ber. 101, 2894 (1968)

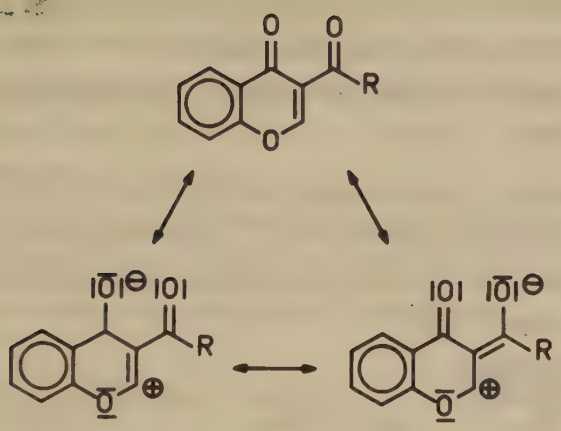
1.10. Aus den zuletzt genannten Reaktionen resultiert das Ziel dieser Arbeit. Es sollte geprüft werden, ob sich allgemein durch Umsetzungen von 3-Acylchromonen mit CH-aciden Verbindungen ein bequemer Weg erschließt, neue 3-substituierte Chromone zu gewinnen.

Die Reaktionsfähigkeit des unsubstituierten Chromons läßt sich am besten durch die Grenzformeln **20***a-d* wiedergeben.



20

Durch die Einführung einer 3-Acylgruppe in sonst unsubstituierte Chromone wird der elektronenziehende Effekt stark vergrößert, so daß die 2-Stellung für den Angriff nucleophiler Verbindungen wesentlich stärker zur Verfügung steht.



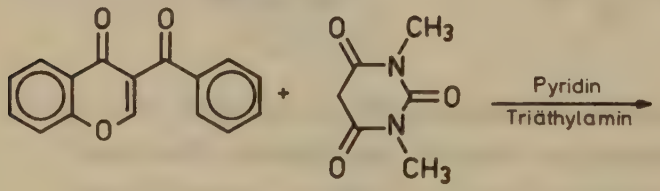
Unter geeigneten Bedingungen müßten sich daher aus solchen 3-Acylchromonen mit CH-aciden Verbindungen eine ganze Reihe neuer 3-substituierter Chromone gewinnen lassen.

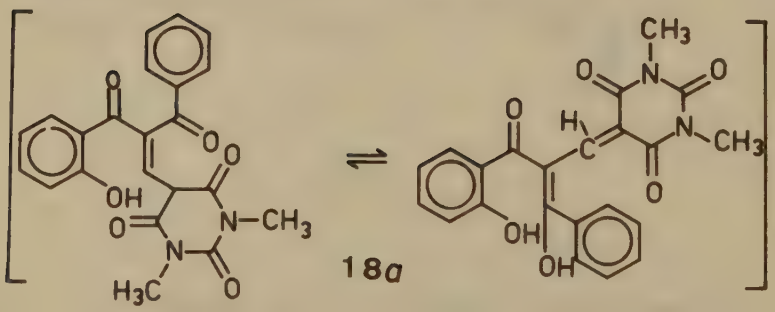
2. Umsetzungen von 3-Acylchromonen mit nucleophilen Reagentien in Pyridin / Triäthylamin

2.1. Reaktionen von Benzoylchromonen mit Barbitursäure-derivaten

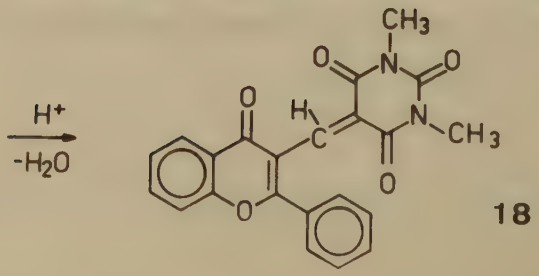
Zu Beginn meiner Untersuchungen arbeitete ich die von Eiden und Fenner angegebene Vorschrift [33] nach zur Darstellung von 3-(2,4,6-Trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl)-flavon (**18**).

Eiden, Fenner 1968:





18a



18

Hierfür wurden 3-Benzoylchromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure in siedendem Pyridin / Triäthylamin erhitzt und nach dem Erkalten in eisgekühlte Salzsäure gegeben. Anschließend wurde das Produkt in Eisessig / konzentrierter Schwefelsäure cyclisiert.
Die angegebene Vorschrift ließ sich ohne Schwierigkeiten reproduzieren. Darum setzte ich auch andere Barbitursäuren mit Benzoylchromon nach diesem Verfahren um.

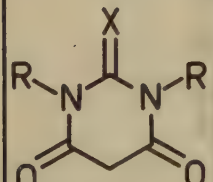
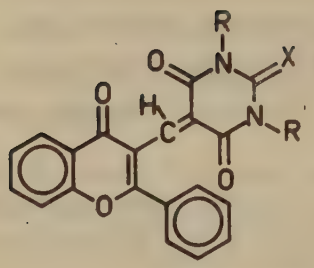
Barbitursäure		Reaktionsprodukt	Farbe in konz. H_2SO_4
	X = O R = $-C_2H_5$	21	tiefgelb
	X = S R = -H	22	orange
	X = S R = $-CH_3$	23	rotorange
	X = S R = $-C_2H_5$	24	rotorange

Tabelle 1

Bei allen Umsetzungen entstanden die in 3-Stellung substituierten Flavone **21, 22, 23, 24** , wie ich durch die spektroskopischen Untersuchungen beweisen konnte.



X = O, S

R = H, CH_3, C_2H_5

Die UV-Spektren der Verbindungen **21**, **22**, **23** und **24** in Dioxan gemessen zeigen jeweils drei ausgeprägte Maxima.

Verbindung Nr.	UV-Maxima [nm]
18	241, 280, 348
21	242, 280, 350
22	246, 284, 370
23	246, 290, 370
24	246, 290, 390

Tabelle 2

Der Kurvenverlauf ist nahezu identisch mit dem der Verbindung **18**. Dabei beeinflussen die Substituenten am Stickstoff wenig die Lage der Maxima, der Austausch des Sauerstoffs durch Schwefel in 2-Stellung der Barbitursäure (**22**, **23**, und **24**) ruft dagegen eine deutliche bathochromone Verschiebung hervor.

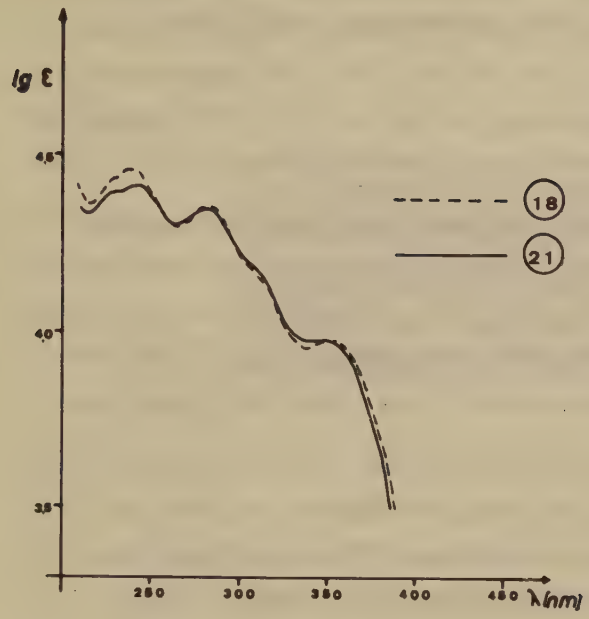


Abb.1
UV-Spektren
von **18** und **21**
(in Dioxan gemessen)

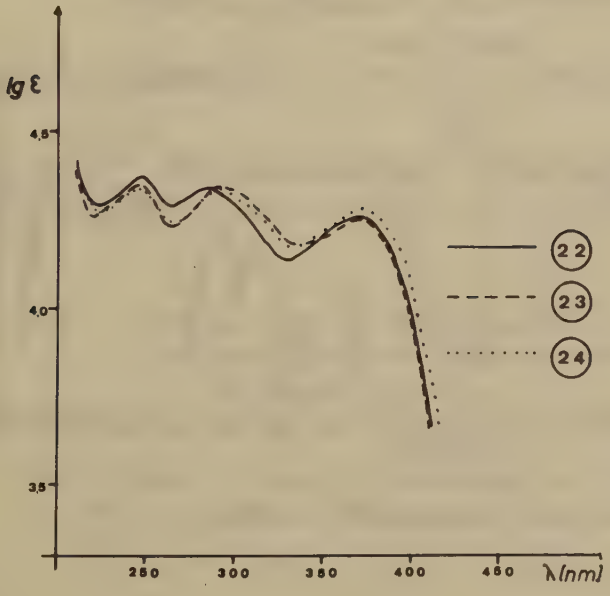


Abb.2
UV-Spektren
von **22,23** und **24**
(in Dioxan gemessen)

Die IR-Spektren der dargestellten Verbindungen zeigen im Carbonylbereich eine Reihe charakteristischer Banden (s. Tabelle 3).

Verbindung Nr.	Lage der Banden [cm^{-1}]
21	1730, 1680, 1660, 1615, 1600
22	1725, 1680, 1650, 1605, 1595
23	1710, 1685, 1650, 1615, 1595
24	1710, 1680, 1660, 1615, 1595

Tabelle 3

Erwartungsgemäß wird das Absorptionsmaximum bei 1640 cm^{-1} für die Benzoylgruppe des Chromons **20** ersetzt durch die Carbonylbanden der Barbitursäuren bei ~1680 cm^{-1} und ~1720 cm^{-1}. Die bei 1650 - 1660 cm^{-1} auftretende Bande läßt sich durch die C=O-Gruppe des Pyronringes erklären.

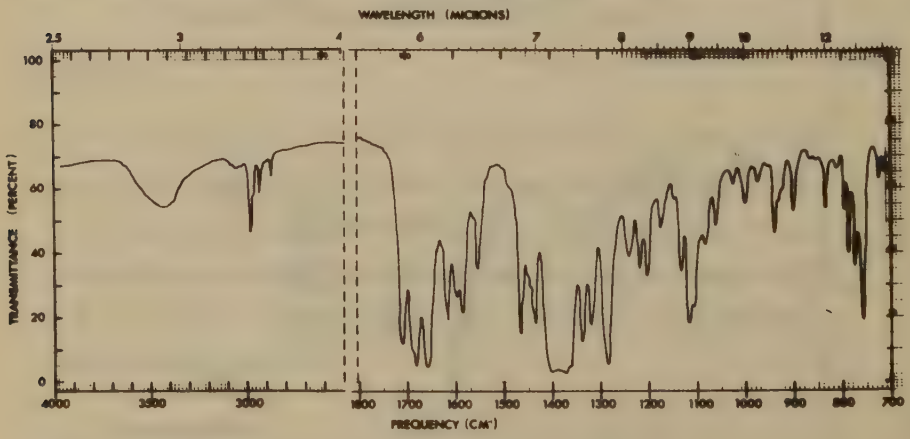


Abb. 3: IR-Spektrum der Verbindung **24** (in KBr)

Die Banden bei ~1615 cm^{-1} und ~1600 cm^{-1} können den C=C-Doppelbindungen zugeordnet werden. Darüber hinaus haben die Verbindungen **22**, **23** und **24** eine starke Bande bei der Wellenzahl 1120 cm^{-1}, die der C=S-Schwingung der Thiobarbitursäure entspricht [34].

Die NMR-Spektren der Verbindungen **21**, **22**, **23** und **24** zeigen außer den Signalen für die Substituenten am Stickstoff der Barbitursäuren

a) ein bei δ = 8,25 ppm zentriertes Doppeldublett (J=8 Hz), das nach Integration einem Proton zuzuschreiben ist -

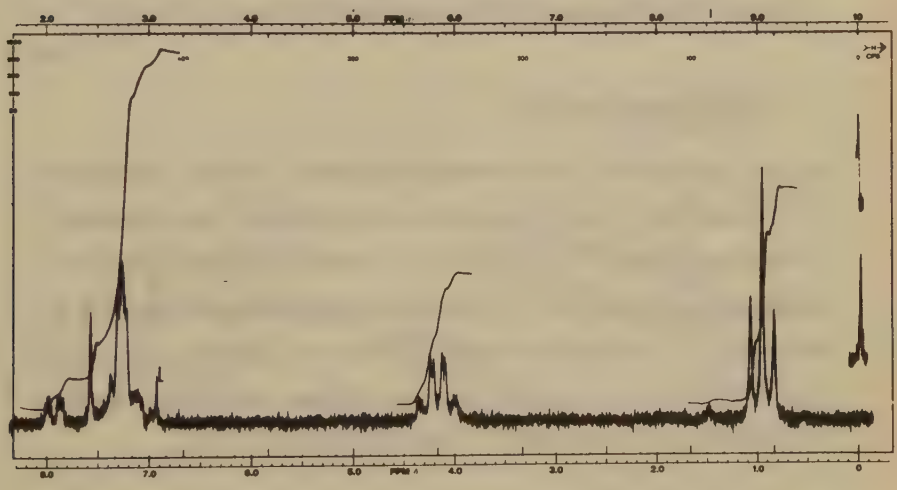


Abb. 4: NMR-Spektrum der Verbindung **24** (in $CDCl_3$)
Registrierbereich um 20 Hz verschoben
L = Lösungsmittelbande

34) R. Mecke, R. Mecke, A. Lüttringhaus: Z. Naturforsch. 10B, 367, (1955)

und zwar dem am Kohlenstoff-5 des Chromons [35,36]. Man kann dies dadurch erklären, daß dieses Wasserstoffatom durch Kopplung mit der benachbarten Carbonylgruppe zu tieferem Feld verschoben ist und deshalb nicht mit den übrigen aromatischen Protonen erscheint.

b) ein Signal bei δ = 7,9 ppm (nach Integration = 1 Proton), das dem der Barbitursäure benachbarten Methin-Proton zuzuschreiben ist.

c) ein Multiplett mit Schwerpunkt bei δ = 7,6 ppm, das acht Protonen entspricht - also das Signal der restlichen acht aromatischen Wasserstoffatome darstellt.

2.2. Hydrierung von **21**

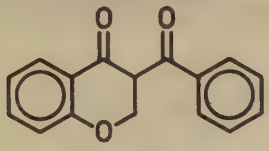
Bei der Hydrierung des 3-Benzoylchromons erhielt Haverland in Abhängigkeit vom eingesetzten Katalysator unterschiedliche Ergebnisse [22]: Mit Platin wurde die heterocyclische Doppelbindung hydriert, so daß das 3-Benzoylchromanon **25** entstand; mit Palladium dagegen wurde die Carbonylgruppe der Seitenkette zur alkoholischen Gruppe reduziert, es entstand also das Chromonyl-(3)-phenylcarbinol **26** .

---

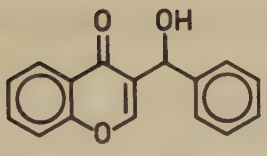
35) R.H. Martin, N. Defay, F. Geerts-Evrard, P.H. Given, J.R. Jones, R.W. Wedel: Tetrahedron 1965, 1833

36) C.D. Mathis, J.H. Goldstein: Spectrochim. Act. 20, 871 (1964)

Haverland 1967:

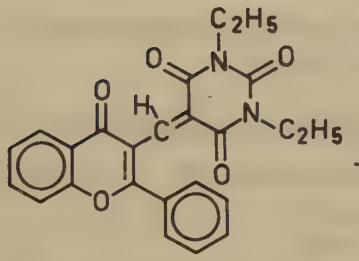


25

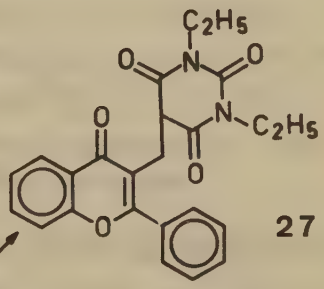


26

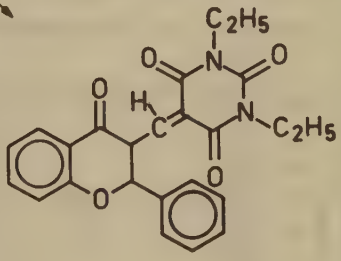
Versuche, die Verbindung **21** in Abhängigkeit vom Katalysator in entsprechender Weise zu hydrieren, schlugen fehl. In jedem Fall entstand durch Hydrierung der Doppelbindung an der Barbitursäure die Verbindung **27**. Auch andere Katalysatoren oder Variation des Lösungsmittels führten zu keinem anderen Ergebnis.



21



27



Ein Vergleich der UV-Spektren der Verbindungen **21** und **27** zeigt erwartungsgemäß, daß sie sich in der Lage ihrer langwelligen Maxima beträchtlich unterscheiden. Während bei **21**

ein Maximum bei 350 nm auftritt, ist im Hydrierungsprodukt **27** nur noch bei 308 nm ein Maximum zu beobachten.

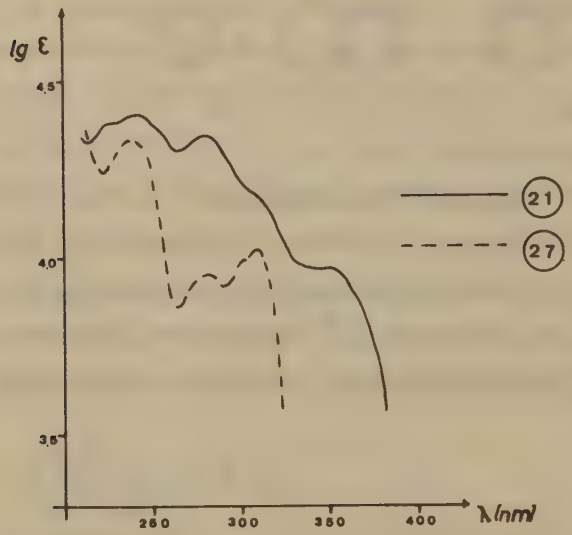


Abb. 5: UV-Spektren der Verbindung **21** und des Hydrierungsproduktes **27** (in Dioxan)

Im IR-Spektrum von **27** ist nur noch eine C=C-Bande bei 1610 cm^{-1} zu erkennen, die Ausgangssubstanz **21** zeigt noch außerdem eine C=C-Bande bei 1600 cm^{-1}.

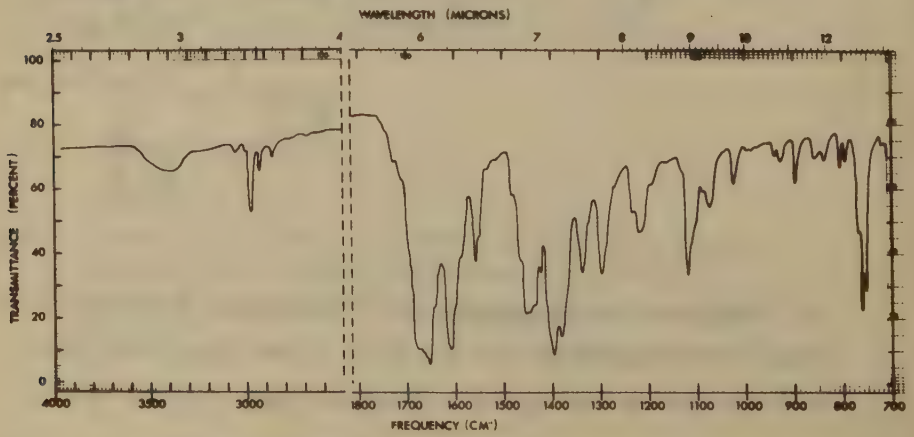
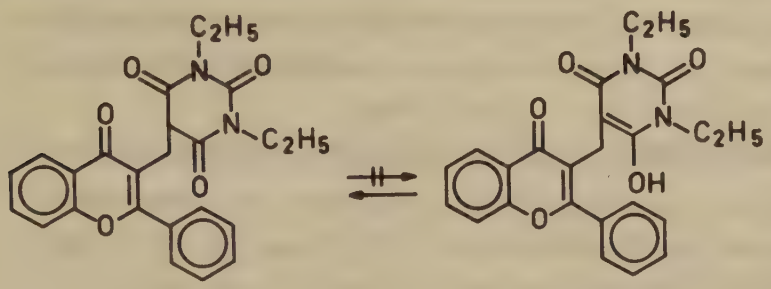


Abb. 6: IR-Spektrum von **27** (in KBr)

Das NMR-Spektrum beweist, daß die Verbindung **27** in der angegebenen Carbonylform vorliegt.



27 **27a**

Auch eine Formulierung nach **27a** wäre möglich - in diesem Fall müßte das Signal bei δ = 3,35 ppm für die exocyclische CH_2-Gruppe am Kohlenstoff-3 des Flavons als Singulett auftreten. Es erscheint aber ein Dublett, das durch die Kopplung mit dem benachbarten Proton am Kohlenstoff-5 der Barbitursäure hervorgerufen wird. Das Signal für dieses Proton muß

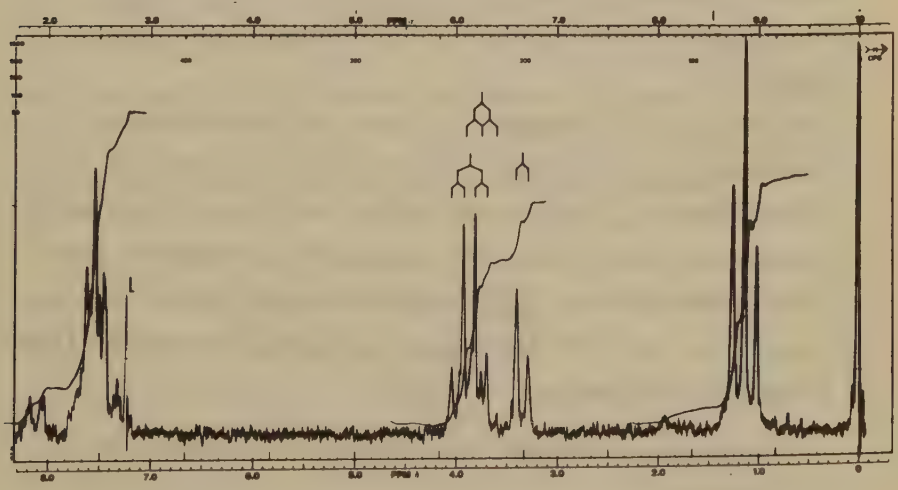


Abb. 7: NMR-Spektrum von **27** (in $CDCl_3$)

in dem Multiplett bei δ = 3,85 ppm liegen. Die Integration läßt erkennen, daß hier fünf Protonen angezeigt werden - vier entstammen den beiden CH_2-Gruppen an den Stickstoffatomen, das fünfte befindet sich am Kohlenstoffatom-5 der Barbitursäure.

Die sechs endständigen CH_3-Protonen der Äthylgruppen erscheinen als Triplett bei δ = 1,12 ppm, die aromatischen Protonen als Multiplett bei δ = 7,55 ppm. Das C-5-Proton des Flavons wird wieder durch ein charakteristisches Doppeldublett bei δ = 8,15 ppm repräsentiert.

2.3. Reaktion von 3-Benzoylchromon mit Malondinitril

Versuche, auch andere CH-acide Substanzen in basischem Milieu mit 3-Benzoylchromon umzusetzen, fielen meist negativ aus. So wurden sowohl nach der Behandlung mit 1,3-Indandion als auch mit Dimedon jeweils die Ausgangsstoffe zurückgewonnen. Auch der Einsatz von Malonester und Cyanessigester führte nicht zu Verbindungen des beschriebenen Typs.

Mit Malondinitril dagegen ließ sich das Benzoylchromon kondensieren. Es entstand eine hellgelbe Substanz mit der Summenformel $C_{19}H_{12}N_2O_3$; das heißt, daß sich ein Äquivalent Chromon mit einem Äquivalent Malondinitril umgesetzt hatte - ohne Wasseraustritt. Da aber die Eisen(III)chlorid-Reaktion negativ verlief, muß die ringoffene Form (entsprechend **18a**) ausgeschlossen werden.

Im IR-Spektrum erscheint bei 2220 cm^{-1} eine intensive Nitrilbande.

Bei 1670 cm^{-1}, 1650 cm^{-1}, 1640 cm^{-1}, 1620 cm^{-1} und 1605 cm^{-1} erscheinen fünf Absorptionsmaxima, die durch eine Flavoncarbonylgruppe sowie C=C-Valenzschwingungen allein nicht interpretiert werden können.

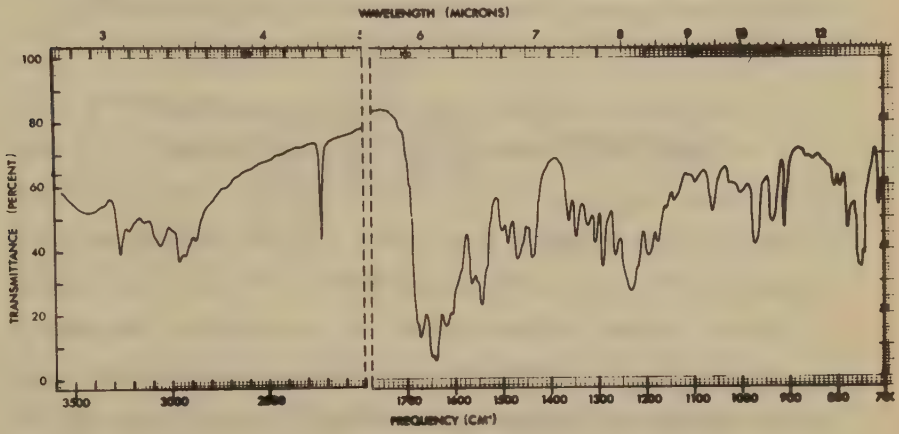
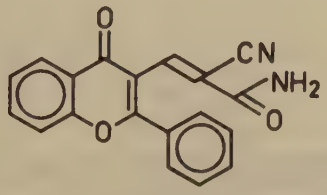


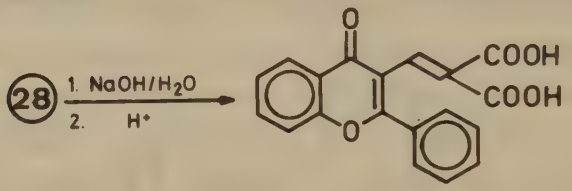
Abb. 8: IR-Spektrum von **28** (in KBr)

Diese Banden lassen sich auf eindeutige Weise erklären, wenn man bedenkt, daß das Reaktionsgemisch längere Zeit auch in saurer Lösung erhitzt worden war. Dabei ist offensichtlich eine der beiden Nitrilgruppen zum Säureamid verseift worden. Bei 3200 cm^{-1} und 3260 cm^{-1} treten zwei weitere Banden auf, die für das Vorliegen eines primären Amids sprechen.



28

Eine weitere Bestätigung brachte die vollständige Verseifung von **28**. Nach der Behandlung mit 25%iger Natronlauge war in dem Produkt **29** Stickstoff nicht mehr nachweisbar. Den Elementaranalysen nach ist die Cyanacetamid-Gruppe völlig hydrolysiert worden unter Bildung der Dicarbonsäure **29**.



29

Das IR-Spektrum von **29** zeigt bei 3500 cm^{-1} - 2500 cm^{-1} eine breite Gruppe von Banden, die für assoziierte Säuren charakteristisch ist. Im Carbonylbereich treten die Amidbanden I und II nicht mehr auf, dafür eine starke Bande

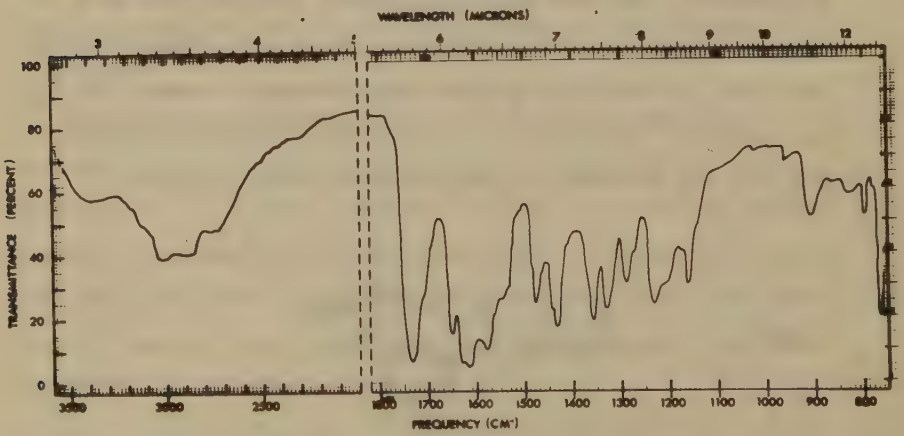


Abb. 9: IR-Spektrum von **29** (in KBr)

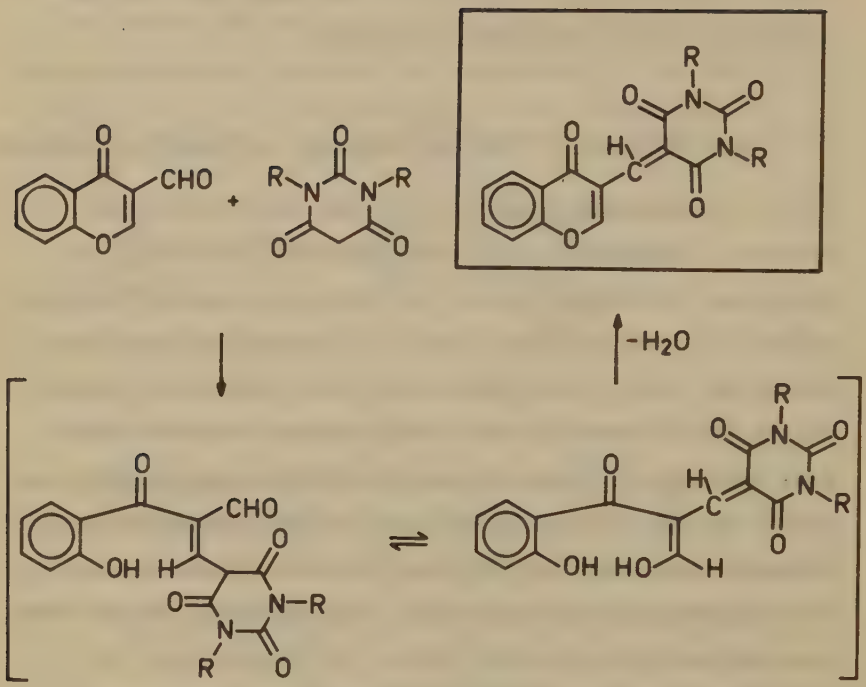
bei 1730 cm^{-1}; Absorptionen in diesem Bereich sind typisch für α,ß-ungesättigte Säuren [37]. Die Bande bei 1650 cm^{-1} ist der Pyroncarbonylgruppe zuzuordnen.

2.4. Reaktionen von 3-Formylchromon mit Barbitursäurederivaten

Wird 3-Formylchromon anstatt des 3-Benzoylchromons in Pyridin / Triäthylamin mit Barbitursäuren umgesetzt, so entstehen die entsprechenden in 2-Stellung unsubstituierten Derivate. Diese Produkte können auf unterschiedliche Weise entstanden sein: Unter Wasserabspaltung könnte die Aldehydgruppe des Chromons mit der Barbitursäure reagiert haben - eine Reaktion, die ohne bedeutende Farbänderung ablaufen würde. Da sich aber beim Erhitzen der Reaktionsgemische die Lösungen tief dunkelrot färbten (die Barbitursäuren oder Formylchromon allein in Pyridin / Triäthylamin erhitzt gaben eine solche Farbvertiefung nicht), ist anzunehmen, daß auch diese Umsetzungen über eine Ringöffnung verlaufen.

---

37) W. Simon, Th. Clerc: Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden; Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M., 1967, S. 24



30: R = $-CH_3$

31: R = $-C_2H_5$

Die UV-Spektren der beiden Chromone **30** und **31** sind durch folgende Maxima gekennzeichnet:

30	:250nm, 298nm(Schulter), 308nm, 349nm
31	:250nm, 299nm(Schulter), 309nm, 348nm

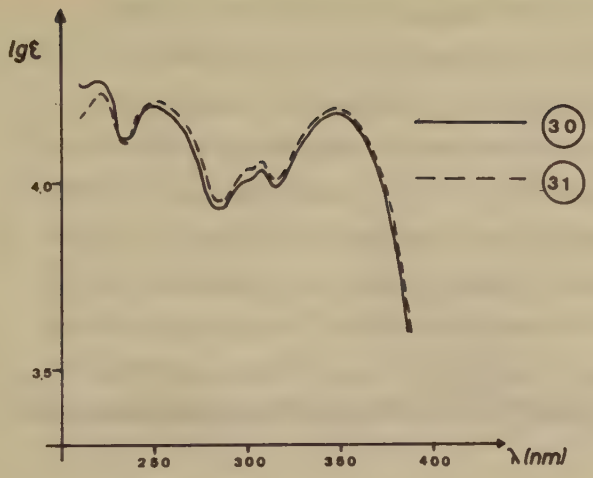


Abb. 10: UV-Spektren der Verbindungen **30** und **31** (in Dioxan)

Das IR-Spektrum des 3-Formylchromons(**14**) hat zwei Banden, die den Carbonylgruppen entsprechen: Eine bei 1700 cm^{-1} für die Aldehydgruppe und eine bei 1650 cm^{-1} für die Carbonylgruppe des Pyronringes [22]. In den Spektren der Verbindungen **30** und **31** tritt die Bande bei 1700 cm^{-1} nicht mehr auf, dafür erscheinen zusätzliche Banden bei 1715 cm^{-1} und 1680 cm^{-1} durch die Carbonylschwingungen der Barbitursäuren.

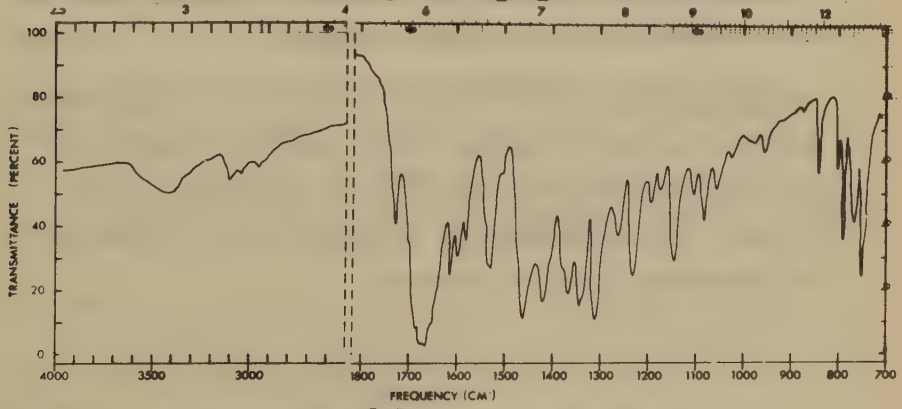


Abb. 11: IR-Spektrum von **30** (gemessen in KBr)

Im NMR-Spektrum der Verbindung **30** werden die sechs N-Methylprotonen der Barbitursäure als Singulett bei δ = 3,35 ppm angezeigt, die aromatischen Protonen wie beim Chromon selbst in einem aufgespaltenen Multiplett bei δ = 7,6 ppm. Auch hier ist wieder durch Kopplung mit der Chromon-Carbonylgruppe das Wasserstoffatom am C-5 zu tieferem Feld verschoben und erscheint als Doppeldublett bei δ = 8,25 ppm. Die beiden Signale bei δ = 8,88 ppm und bei δ = 9,8 ppm entsprechen dem Proton am Kohlenstoffatom-2 sowie dem Methinproton in Nachbarschaft zur Barbitursäure.

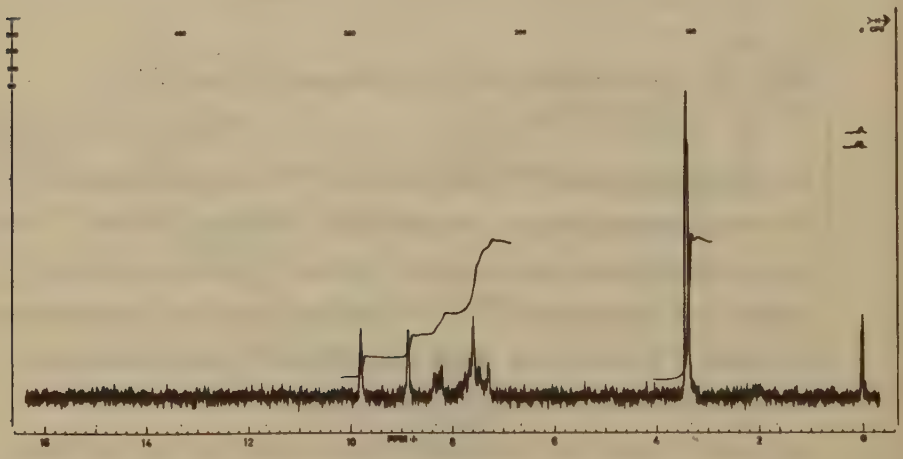


Abb. 12: NMR-Spektrum von **30** (in $CDCl_3$)

Das NMR-Spektrum von **31** unterscheidet sich wie erwartet von dem Spektrum der Verbindung **30** nur durch die Signale der Stickstoffsubstituenten: Bei δ = 1,28 ppm erscheint ein Triplett, das sechs Protonen entspricht, bei δ = 4,08 ppm ein Quadruplett für vier Protonen.

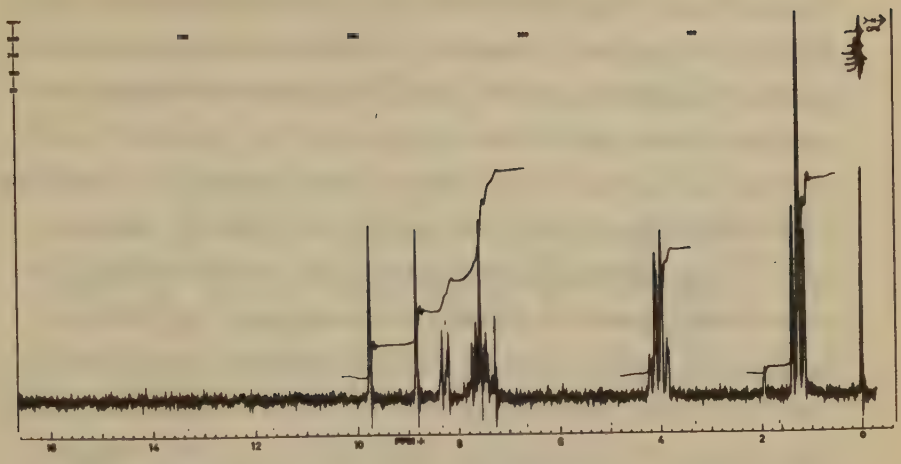


Abb. 13: NMR-Spektrum von **31** (in $CDCl_3$)

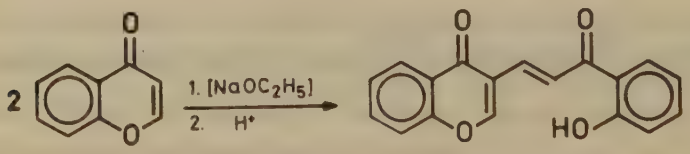
2.5. Reaktion von 3-Acetylchromon in Pyridin/Triäthylamin

Das 3-Acetylchromon verhielt sich unter den angegebenen Bedingungen anders als das 3-Benzoyl- und das 3-Formylchromon. Zwar trat beim Erhitzen mit in 5-Stellung unsubstituierten Barbitursäuren ebenfalls eine intensive Rotfärbung auf, nach dem Aufarbeiten wurde jedoch in jedem Fall das gleiche Produkt erhalten, das keinen Stickstoff mehr enthielt, wie die Elementaranalyse ergab. Da Barbitursäuren sich bisher unter den Bedingungen der Umsetzung als sehr stabil erwiesen hatten, war nicht anzunehmen, daß sie in diesem Fall aufgespalten worden waren. Der Verdacht lag nahe, daß nur das Chromon die neue Verbindung gebildet hatte.

Deshalb wurde 3-Acetylchromon allein in gleicher Weise mit Pyridin/Triäthylamin behandelt. Tatsächlich entstand die gleiche Verbindung, die in Anwesenheit von Barbitursäuren gebildet worden war.

Wie bereits erwähnt wurde, werden Acetylgruppen in 3-Stellung des Chromonringes unter dem Einfluß von Alkalien abgespalten [13], so daß Chromone entstehen, die am Kohlenstoff-3 unsubstituiert sind. In diesem Fall könnte aus dem 3-Acetylchromon das unsubstituierte Chromon entstehen. Aber bereits die Schmelzpunktsbestimmung zeigte, daß dies nicht der Fall war. Aus der Molekulargewichtsbestimmung und der Elementaranalyse konnte die Summenformel $C_{20}H_{12}O_4$ berechnet werden. Die neue Verbindung ist also offensichtlich aus zwei Molekülen Acetylchromon unter Abspaltung von einem Molekül Essigsäure entstanden.

Ähnliche Reaktionen sind bekannt: So beschrieb Schönberg [38,39] die Dimerisierung von unsubstituiertem Chromon in Natriumäthylat.



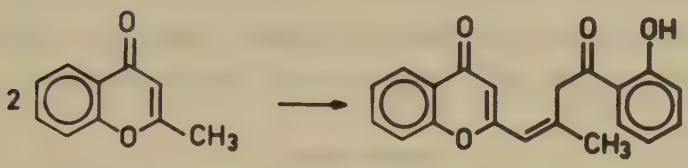
32

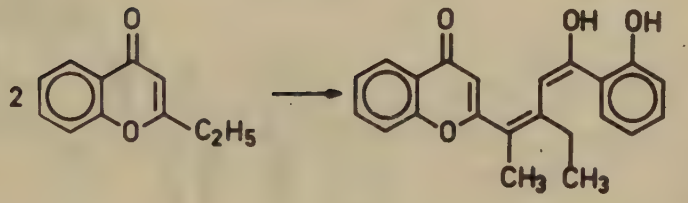
Dieses dimere Chromon konnte später von Kostka aus o-Hydroxy-ω-formylacetophenon durch längeres Kochen in

38) A.Schönberg, E.Singer, M.M.Sidky: Chem.Ber. 94, 660 (1961)
39) A.Schönberg, E.Singer: Chem.Ber. 96, 1529 (1963)

Benzol hergestellt werden oder durch Erhitzen in Äthanol in Gegenwart von Pyridin [40,41].

Auch aus 2-Methylchromon [38] und 2-Äthylchromon [42] sind dimere Chromone von Schönberg hergestellt worden.





Die von mir gefundene Verbindung war nicht mit dem dimeren Chromon **32** identisch. Prinzipiell wäre es möglich, daß im basischen Milieu die 3-Acetylgruppe abgespalten worden wäre und sich die Verbindung **32** gebildet hätte. Auch eine anschließende Acylierung der phenolischen OH-Gruppe hätte eintreten können - wodurch die gefundene Summenformel eine Erklärung gefunden hat. Aufgrund der Spektren des Reaktionsproduktes konnte dieser Reaktionsablauf jedoch ausgeschlossen werden.

---

40) K. Kostka: Roczniki Chem. 40, 1861 (1966) Ref.: C.A. 67, 2969e

41) K. Kostka: Roczniki Chem. 41, 71 (1967) Ref.: C.A. 67, 43629e

42) A. Schönberg, E. Singer: Chem. Ber. 96, 3062 (1963)

Obgleich die Eisen(III)chlorid-Reaktion positiv verlief, ist im IR-Spektrum keine OH-Bande zu erkennen. Es ist daher anzunehmen, daß eine starke Wasserstoffbrückenbindung zu einer Carbonylgruppe eingetreten ist.
Bei 1660 cm^{-1} und 1630 cm^{-1} tritt jeweils eine Carbonylbande auf; je eine C=C-Bande bei 1610 cm^{-1} und 1600 cm^{-1}. Unterhalb von 3000 cm^{-1} fehlt ein Peak für aliphatische Gruppen.

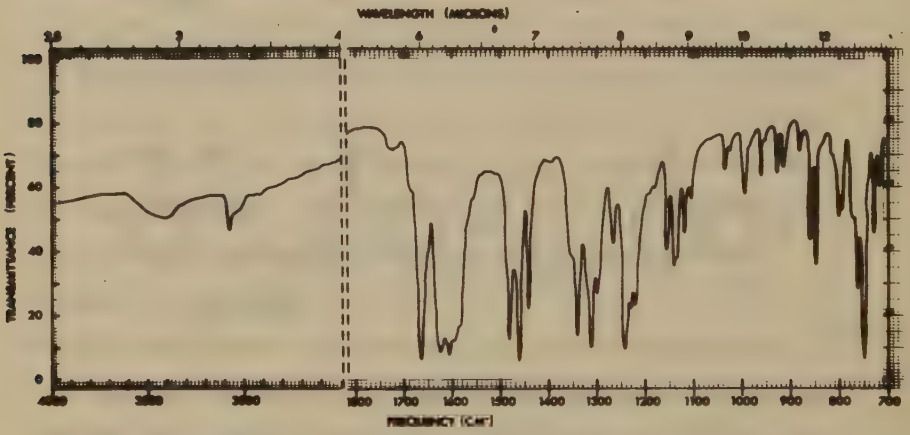


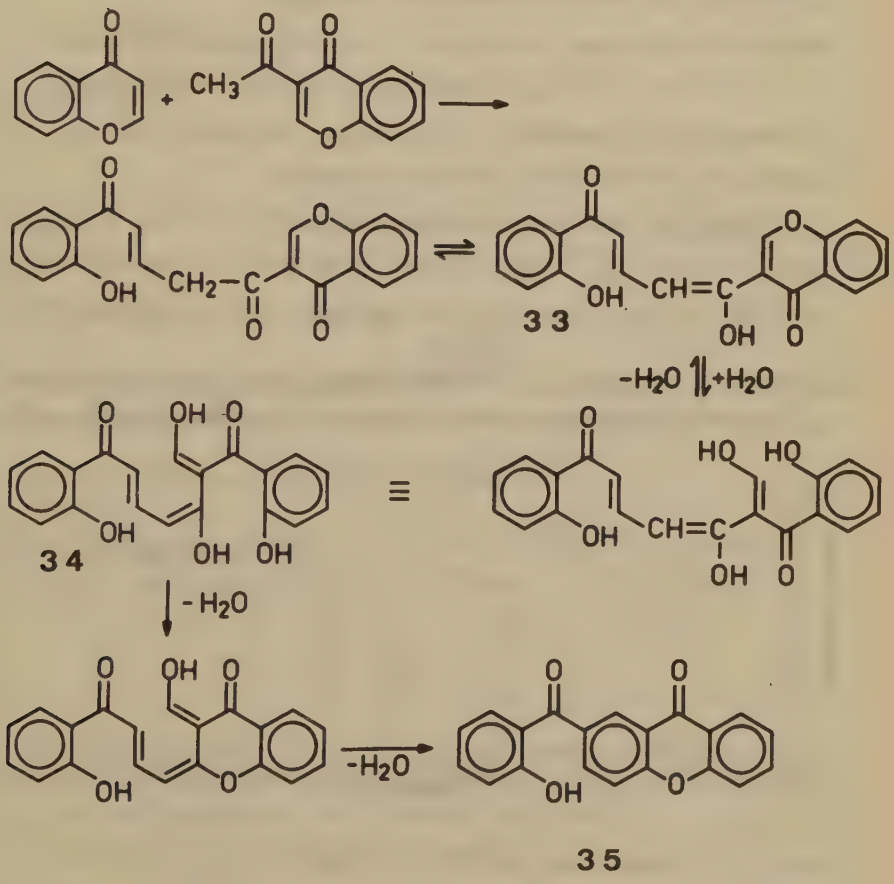
Abb. 14: IR-Spektrum von **35** (in KBr)

Das Kernresonanzspektrum zeigt nur Signale im Bereich der Aromaten. Wegen der extrem schweren Löslichkeit der Verbindung konnte nur in Trifluoressigsäure gemessen werden, so daß das Proton der phenolischen OH-Gruppe nicht erscheint.
Wie bereits erwähnt, kann in basischem Milieu die Acetylgruppe abgespalten werden unter Bildung des unsubstituierten Chromons [13,43]. Die acide CH_3-Gruppe (bzw. das entsprechende Carbanion) des nicht hydrolysierten Acetylchromons kann dann als nucleophiles Reagenz das Chromon angreifen und unter

43) G. Wittig: Liebigs Ann. Chem. 446, 155 (1925)

Ringaufspaltung kann Verbindung **33** entstehen.

Die Öffnung des zweiten Pyronringes - entweder durch Angriff eines Acetanions in basischem Medium oder durch Reaktion mit Wasser in Anwesenheit von Säure [38,44] bei der weiteren Aufarbeitung - führt dann über das Zwischenprodukt **34** und nachfolgende zweimalige Wasserabspaltung zum o-Hydroxybenzoylxanthon (**35**).



44) S.K.Mukerjee, T.R.Seshadri: Chem.and Ind. 1955, 271

Das UV-Spektrum von **35** spricht sehr für diese Formulierung, da es dem des unsubstituierten Xanthons sehr ähnlich ist, das langwelligste Maximum ist 20 nm bathochrom verschoben (vgl. Abb.17).

Ebenfalls für die Formulierung **35** sprechen die bereits beschriebenen IR- und NMR-Spektren (s. S.38).

Eine weitere Stützung der Formel **35** sollte die katalytische Hydrierung des Reaktionsproduktes bringen.

Wegen der schlechten Löslichkeit der Verbindung **35** wurde in Eisessig bei 90°C in Gegenwart von Palladium auf Kohle mit Wasserstoff geschüttelt. In kurzer Zeit waren zwei Äquivalente Wasserstoff verbraucht worden.

Im IR-Spektrum des Hydrierungsproduktes **36** ist die Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} verschwunden, eine breite OH-Bande tritt bei 3200 cm^{-1} auf, da hier, im Gegensatz zur Verbindung **35**

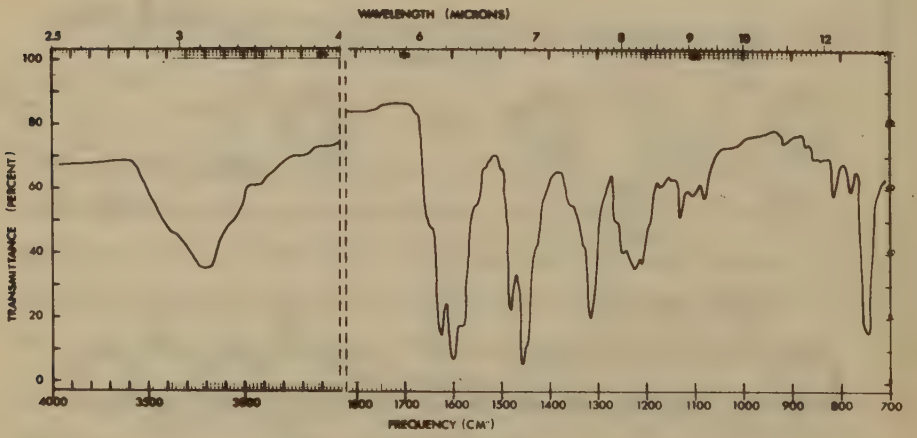


Abb. 15: IR-Spektrum von **36** (in KBr)

eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen Hydroxyl- und Carbonylgruppe nicht mehr möglich ist.

Dieses phenolische OH-Proton erscheint im NMR-Spektrum bei δ = 9,4 ppm, außerdem ist neben elf aromatischen Protonen ein Singulett bei δ = 4,0 ppm zu beobachten, das zwei Protonen entspricht; gleiche chemische Verschiebungen werden auch sonst für Diphenylmethanderivate gemessen [45].

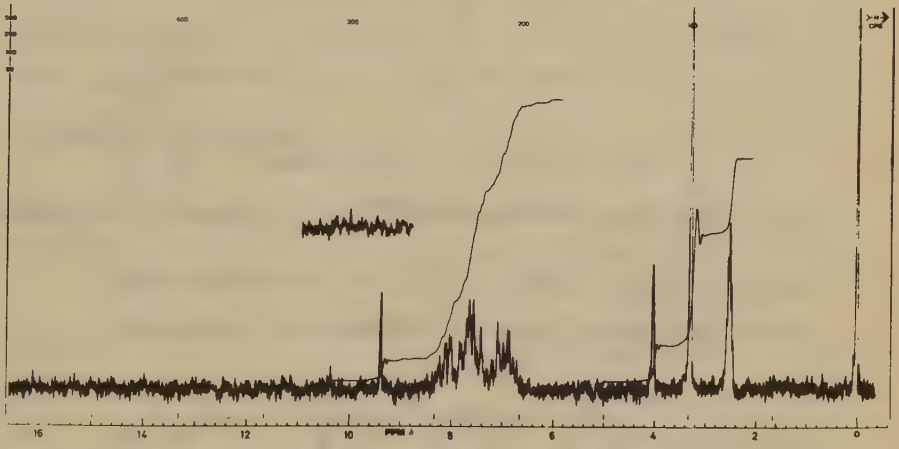


Abb. 16: NMR-Spektrum von **36** (in DMSO)

Das UV-Spektrum gleicht dem des unsubstituierten Xanthons, die Lage der Maxima beider Verbindungen ist fast gleich.

---

45) High-resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra-Catalog, Varian Associates, California: Palo Alto
Spectr. Nr. 307, 309, 557

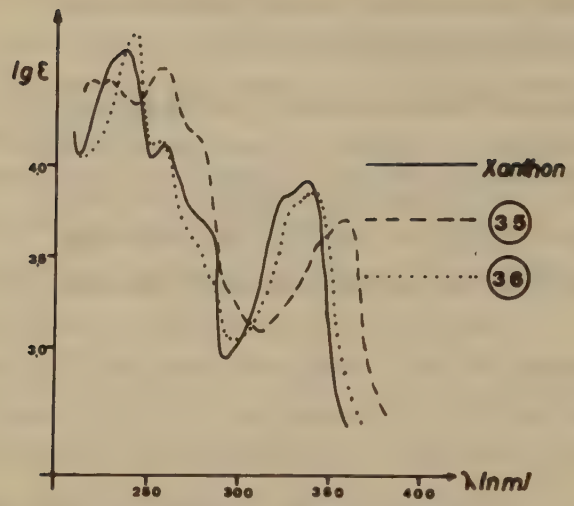
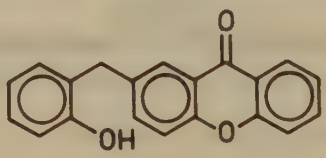


Abb. 17: UV-Spektrum von **35**, **36** und von Xanthon (in Dioxan)

Das alles spricht dafür, daß bei der Hydrierung das 2-(o-Hydroxybenzyl)-xanthon (**36**) gebildet worden war.



36

Solche Reduktionen sind bekannt. Heller und v.Kostanecki beschrieben bereits 1908 die Reduktion von 2-Benzoylxanthen zu 2-Benzylxanthen [46].

Somit wäre dann durch die Hydrierung bewiesen, daß tatsächlich beim Erhitzen von 3-Acetylchromon in Pyridin/Triäthylamin und anschließende Cyclisierung das 2-Salicoylxanthon (**35**) entstanden war.

---

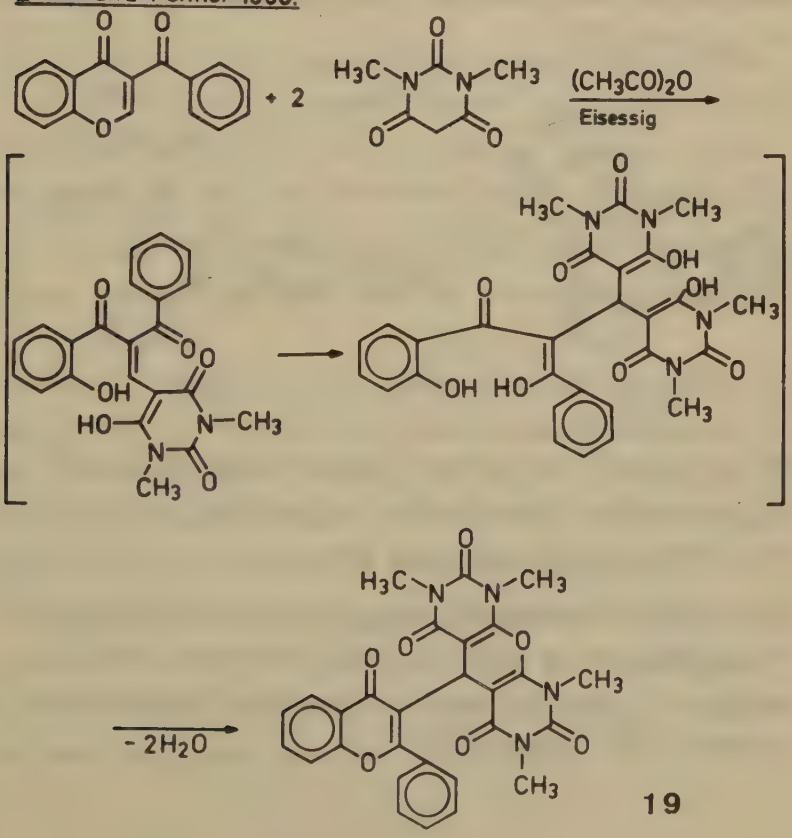
46) J. Heller, St.v.Kostanecki: Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 1324 (1908)

3. Umsetzungen von 3-Acylchromonen mit nucleophilen Reagentien in Acetanhydrid / Eisessig

3.1. Reaktionen von Benzoylchromon mit Barbitursäurederivaten

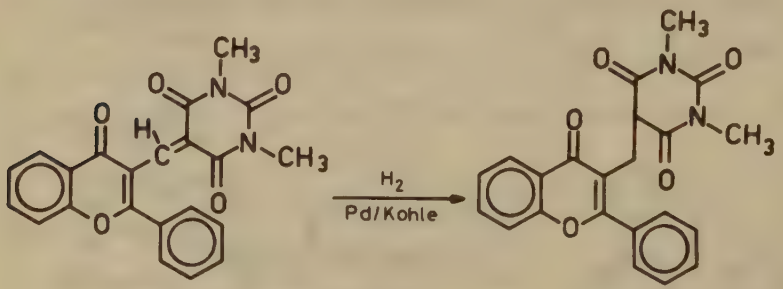
Wird die Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit N,N'-Dimethylbarbitursäure nicht in basischem Milieu, sondern in Acetanhydrid/Eisessig durchgeführt, so entsteht nach Eiden und Fenner [33] 2,4,6,8-Tetraoxo-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b : 4',5'-e]pyran (**19**).

Eiden und Fenner 1968:



19

Zunächst wiederholte ich die Umsetzung, um die Verbindung **19** zu erhalten. Die bei der Nacharbeit erzielten Ergebnisse stimmten mit denen der genannten Autoren überein. Allerdings machte die Reinigung des Rohproduktes beträchtliche Schwierigkeiten. Chromatographische Untersuchungen zeigten, daß außer **19** die Verbindung **18** entstanden war, die bereits in Pyridin/Triäthylamin synthetisiert worden war. Durch fraktioniertes Umkristallisieren konnte **18** in 20%iger Ausbeute gewonnen werden. Weitaus einfacher ist die Reinigung von **19**, wenn man das Rohprodukt in Eisessig mit Palladium auf Kohle hydriert, wobei aus **18** die Verbindung **37** entsteht [33].



18 **37**

19 bleibt dabei unverändert. Das Hydrierungsprodukt **37** ist viel stärker alkohollöslich, so daß sich leicht die reine Verbindung **19** isolieren läßt.

Um die allgemeine Anwendbarkeit der oben aufgeführten Darstellungsmethode zu prüfen, setzte ich weitere Barbitursäuren mit 3-Benzoylchromon um und erhielt dabei die Verbindungen **38**, **39** und **40**.

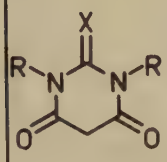
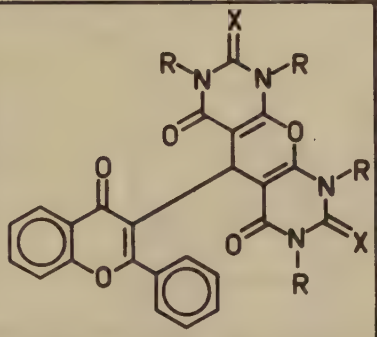
eingesetzte Barbitursäure	Reaktionsprodukt		Nr.
		X = O R = $-C_6H_5$	38
		X = S R = $-CH_3$	39
		X = S R = $-C_2H_5$	40

Tabelle 4

Während bei der Umsetzung mit N,N'-Diphenylbarbitursäure nur die Verbindung **38** gewonnen wurde, ergaben die Umsetzungen mit den Thiobarbitursäuren neben den Bisbarbitursäurederivaten auch noch die einfachen Verbindungen **23** und **24**.

Da sich diese schwefelhaltigen Produkte nicht hydrieren ließen, mußte durch fraktioniertes Umkristallisieren gereinigt werden.

Die drei Verbindungen **38**, **39** und **40** sind kristallin und farblos; sie geben keine Eisen(III)chlorid-Reaktion. Die Elementaranalysen zeigten, daß sich wie erwartet jeweils das Chromon mit zwei Molekülen Barbitursäure verbunden hatte unter Austritt von zwei Molekülen Wasser.

Der Kurvenverlauf des UV-Spektrums von **38** ist nahezu identisch mit dem von **19**. Die bathochrome Verschiebung des Maximums bei **39** und **40** um 30 nm ist durch den Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel zu erklären.

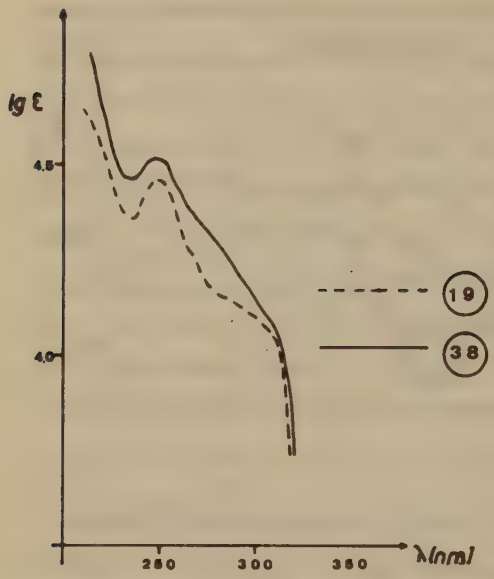


Abb. 18:
UV-Spektren von
19 und **38**
(in Dioxan)

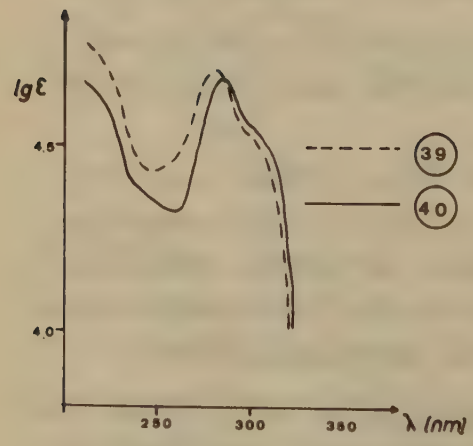


Abb. 19:
UV-Spektren von
39 und **40**
(in Dioxan)

Das IR-Spektrum von **38** zeigt neben der Flavoncarbonylbande bei 1665 cm^{-1} zwei Lactamcarbonylbanden bei 1695 cm^{-1} und 1720 cm^{-1}. Die Bande bei 1620 cm^{-1} entspricht der C=C-

Valenzschwingung des Flavons [47].

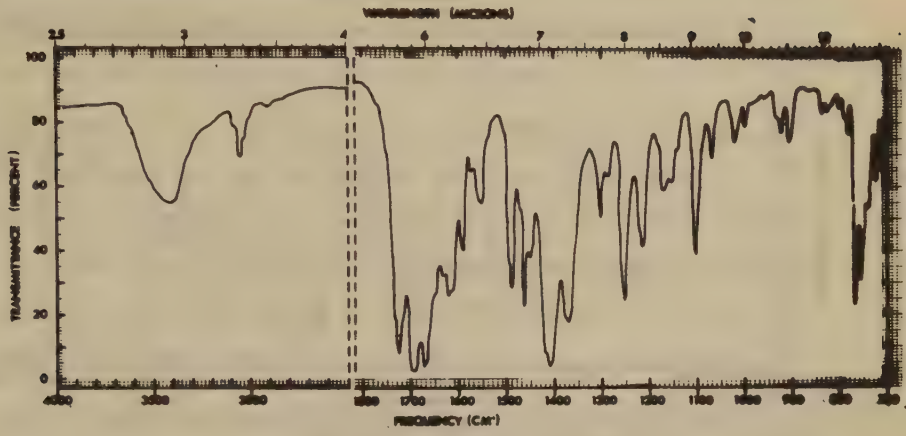


Abb. 20: IR-Spektrum von **38** (in KBr)

Die Spektren der Verbindungen **39** und **40** sind fast identisch. Da es sich um Verbindungen mit Thiobarbitursäuren handelt, entfällt die Carbonylbande bei 1720 cm^{-1}, dafür tritt bei 1100 cm^{-1} eine C=S-Bande [34] auf. Durch die Valenzschwingungen der restlichen Carbonylgruppen tritt eine breite Bande bei 1675 - 1700 cm^{-1} auf.

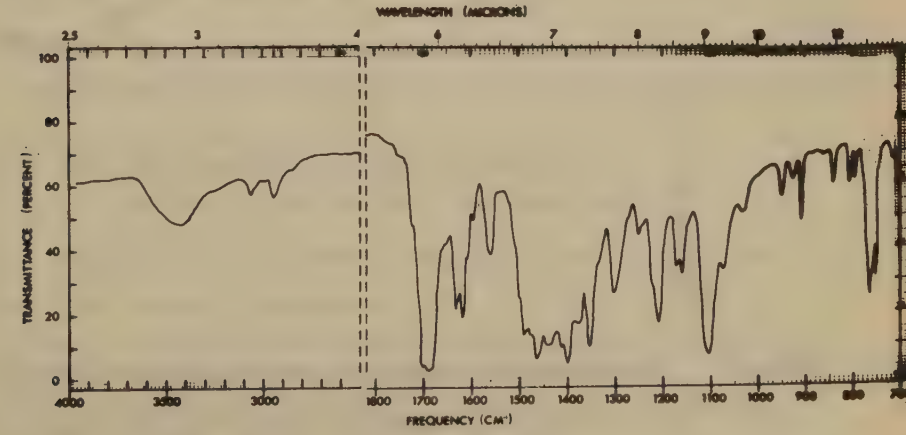


Abb. 21: IR-Spektrum von **39** (in KBr)

47) L.J. Bellamy: Ultrarot-Spektren und chemische Konstitution, Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag / Darmstadt, 2. Auflage, 1966, S. 28

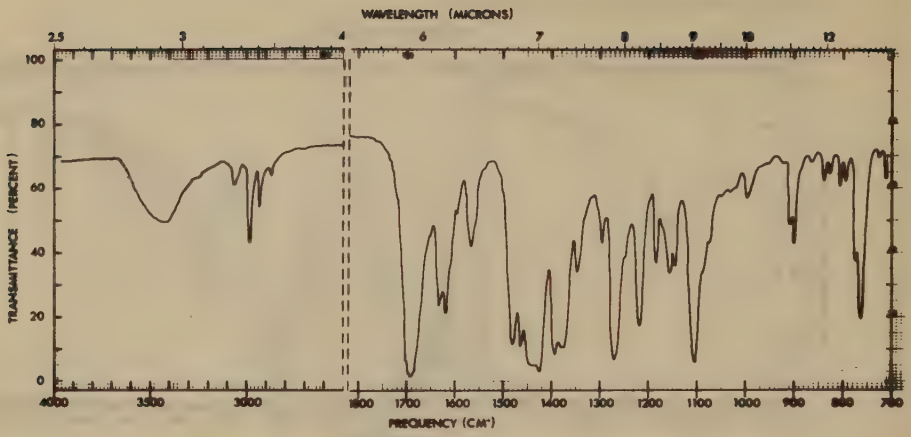


Abb. 22: IR-Spektrum von **40** (in KBr)

Besonders beweisend für die vorgeschlagenen Strukturen sind die NMR-Spektren. Alle drei Spektren enthalten bei etwa δ = 5,2 ppm ein Singulett. Die Integration zeigt, daß es einem Proton zuzuordnen ist - es entspricht dem Proton am Brücken-C-Atom zwischen dem Flavon und den Barbitursäuren.

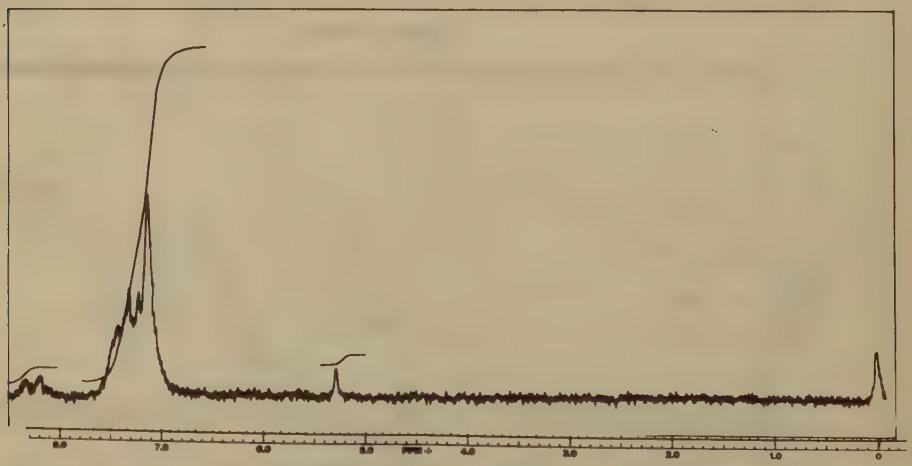


Abb. 23: NMR-Spektrum von **38** (in $CDCl_3$)

Im Spektrum von **38** erscheint ein Multiplett bei δ = 7,3 ppm für 28 aromatische Protonen, das Kohlenstoff-5-Proton des Flavons tritt wieder bei δ = 8,25 ppm auf.

Das Spektrum von **39** zeigt neben dem Singulett für das Methinproton und dem Multiplett für acht aromatische Protonen noch zwei Singuletts bei δ = 3,6 ppm und δ = 4,0 ppm, die jeweils zwei Methylgruppen entsprechen. Durch die unterschiedlichen Nachbarn des Stickstoffs treten sie in verschiedenen Bereichen auf.

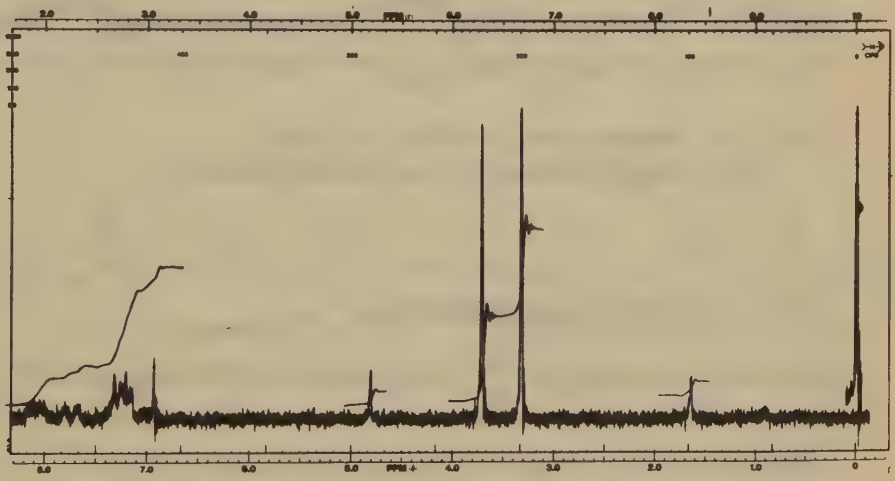


Abb. 24: NMR-Spektrum von **39** (in $CDCl_3$)
Registrierbereich um 20 Hz verschoben

Die Signale für die Stickstoff-Substituenten von **40** erscheinen ebenfalls unterschiedlich:
Die Tripletts für die Protonen der Methylgruppen liegen bei δ = 1,2 ppm und δ = 1,5 ppm, die Quartetts für die Methylenprotonen bei δ = 4,45 ppm und δ = 4,75 ppm.

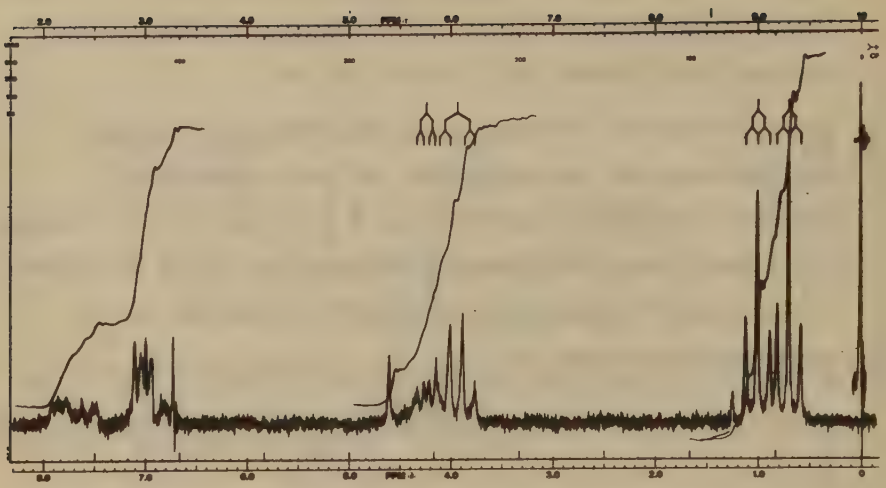


Abb. 25: NMR-Spektrum von **40** (in $CDCl_3$)
Registrierbereich um 30 Hz verschoben

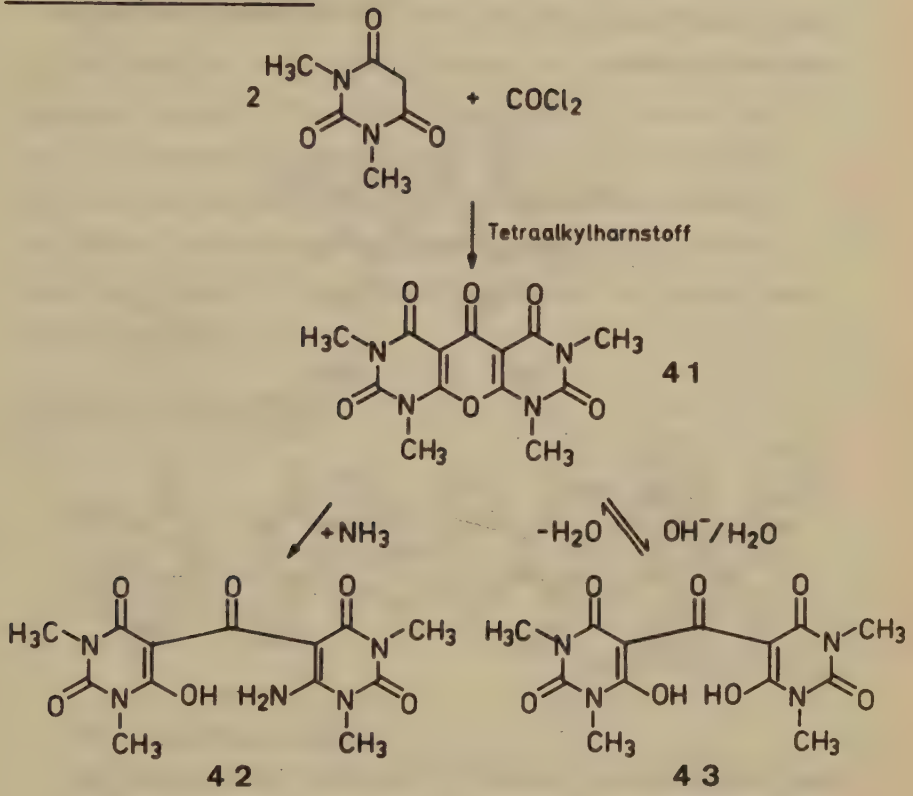
3.2. Versuch der Pyranringöffnung

Bredereck und Richter [48] beschrieben das Pyrimidopyron **41**, das aus 1,3-Dimethylbarbitursäure und Phosgen unter der katalytischen Wirkung von Tetraalkylharnstoffen hergestellt worden war. Nach Angaben der Autoren reagiert das entstandene Produkt leicht mit Aminen oder Alkali unter Ringöffnung (**42**, **43**).

---

48) K. Bredereck, R. Richter: Chem.Ber. 98, 131 (1965)

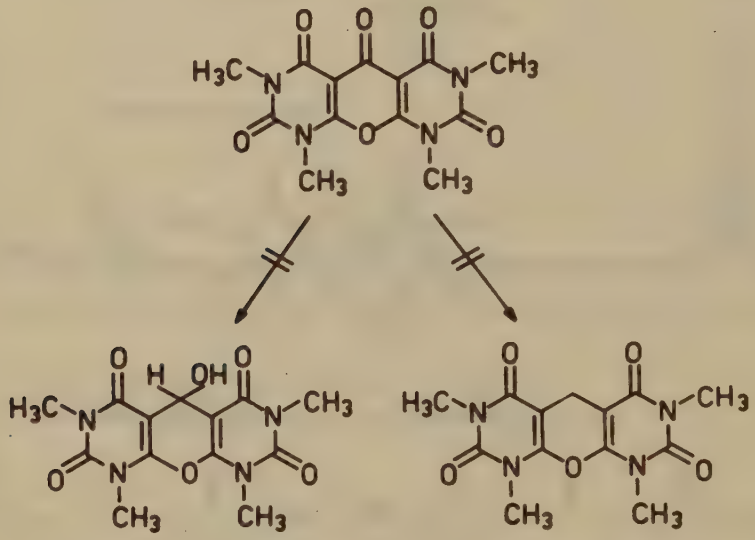
Bredereck, Richter: 1965



Ich wollte nun versuchen, ob sich auch in gleicher Weise bei den Verbindungen **19** , **38** , **39** und **40** entweder durch Ammoniak oder durch Kalilauge der Pyranring öffnen ließ.

In jedem Fall wurde jedoch die Ausgangsverbindung zurückgewonnen. Um zu prüfen, ob bei **41** der Einfluß der Pyroncarbonylgruppe notwendig ist, versuchte ich, **41** zu hydrieren.

Bei der reduzierten Verbindung sollte dann die Möglichkeit einer Ringöffnung unter den oben beschriebenen Bedingungen untersucht werden.

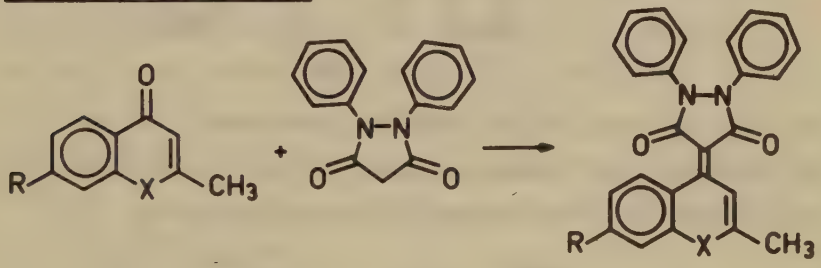


Das Bis-pyrimido-γ-pyron **41** ließ sich jedoch weder mit Platin oder Palladium als Katalysatoren hydrieren, noch mit frisch aktiviertem Raney-Nickel. Die Hydrierung war in verschiedenen Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen Temperaturen versucht worden.

3.3. Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit 3,5-Dioxo-1,2-diphenylpyrazolidin

Um das Verhalten von 3-Benzoylchromon in Acetanhydrid gegenüber anderen CH-aciden Verbindungen zu prüfen, wurde mit N,N'-Diphenyldioxopyrazolidin umgesetzt. Unter den gleichen Bedingungen wurden schon verschiedene Chromone mit diesem Pyrazolidin zur Reaktion gebracht. So erhielten Eiden und Kochs [49] aus 2-Methylchromonen die Pyranyliden-Verbindung **44**.

Eiden und Kochs 1962:



R = H, OCH_3, $OCOCH_3$

X = O, S

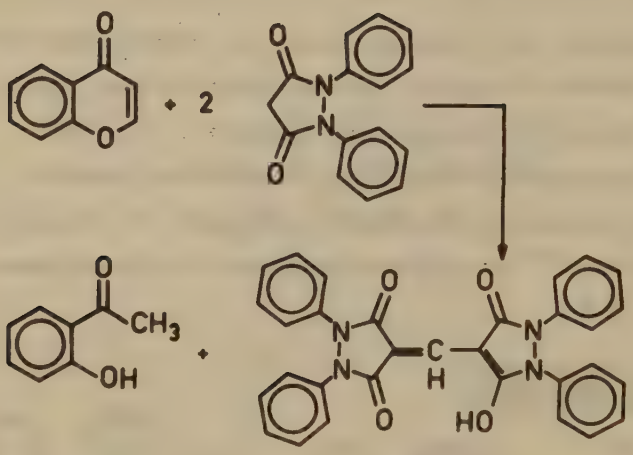
44

Aus unsubstituiertem Chromon erhielt Fenner [50] dagegen unter Zerstörung des Chromonmoleküls das Bis-diphenyl-dioxopyrazolidino-methin **45**.

---

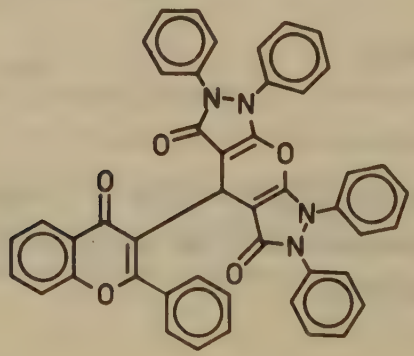
49) F. Eiden, I. Kochs: Planta med. 15, 81 (1962)
50) H. Fenner: Diss., Berlin 1967

Fenner 1967:



45

Die Frage war nun, ob man nach den Ergebnissen, die bei der Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit Barbitursäure erzielt worden waren, die Verbindung **46** herstellen könnte.



46

Solch eine Verbindung müßte farblos sein. Da es sich jedoch um tiefgelbe Kristalle handelte, konnte bei dem Produkt **A** eine Formulierung nach **46** ausgeschlossen werden. Die Elementaranalysen ergaben, daß die beiden Ausgangsstoffe im

Verhältnis 1:1 unter Wasseraustritt reagiert hatten - womit die Bildung von **45** ausgeschlossen war. Es wäre nun möglich, daß der Angriff der CH-aciden Verbindung an der Pyroncarbonylgruppe oder der Carbonylgruppe der Seitenkette erfolgt wäre. Als mögliche Reaktionsprodukte ließen sich daher die Verbindungen **47** und **48** annehmen.

Gegen eine Formulierung nach **47** spricht bereits das UV-Spektrum. Wie Eiden zeigte [51], liegen die Hauptmaxima solcher Chromanyliden-Derivate bei etwa 450-500 nm. Das langwelligste Maximum von **A** liegt jedoch bei 352 nm. Der Kurvenverlauf gleicht dem jener Verbindungen, die aus 3-Acylchromonen und CH-aciden Substanzen in basischem Milieu synthetisiert worden waren (vgl. Abb.26).

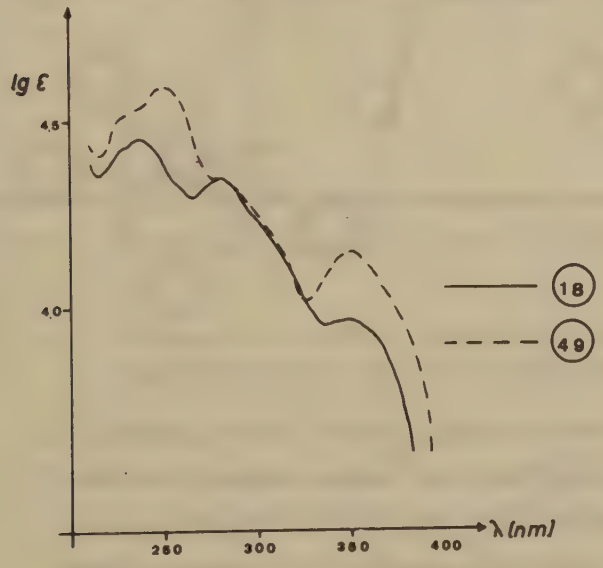
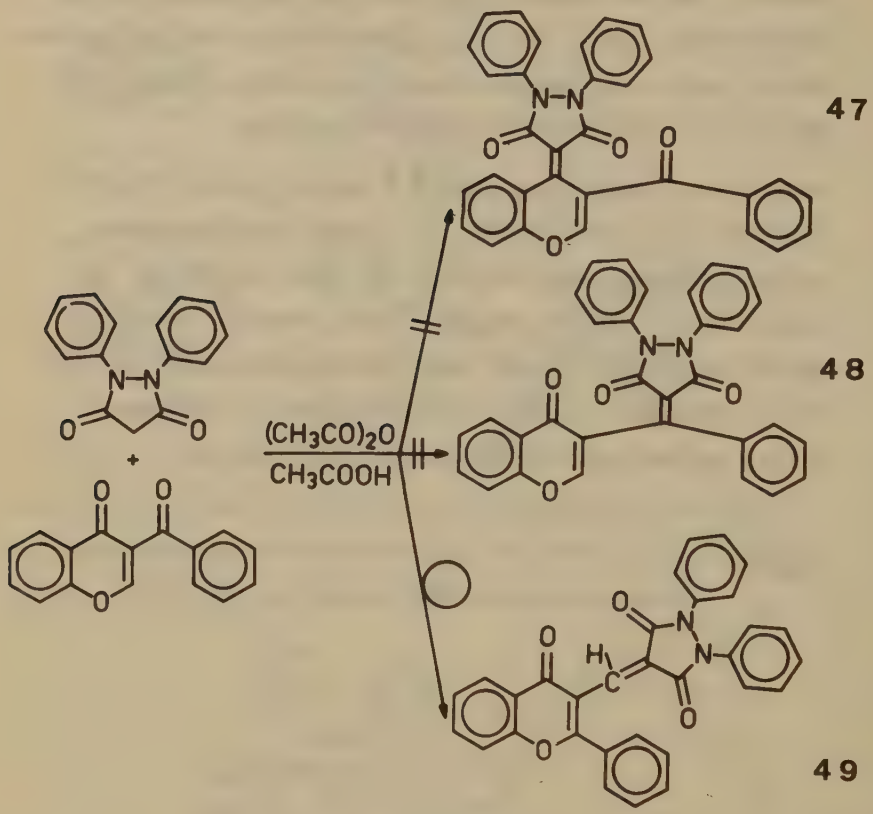


Abb. 26: UV-Spektrum von **18** und **49** (in Dioxan)

51) F. Eiden: Arch. Pharmaz. 295, 127 (1962)

Damit kam die Struktur **49** infrage, eine Formulierung nach **50** konnte aber nicht ausgeschlossen werden.



Die bisherigen Untersuchungen hatten jedoch gezeigt, daß besonders die 2-Stellung des Chromons günstig für den nucleophilen Angriff ist. Auch bei den Umsetzungen mit Barbitursäuren waren in Acetanhydrid die entsprechenden 3-(Yliden-methyl)-flavone als Nebenprodukte aufgetreten.

Den endgültigen Beweis für die Formulierung nach **49** lieferte das NMR-Spektrum. Bei δ = 8,3 ppm erscheint ein Singulett. Die Spektren der Verbindungen **18**, **21** und **24** zeigen in CF_3COOH gemessen bei δ = 8,3 ppm ein Singulett für die Methingruppe am C-3 des Flavons (vgl. Abb.28).
Ein C-2-Proton von 3-substituierten Chromonen (z.B. 3-Methylchromon) erscheint in CF_3COOH gemessen bei δ = 8,7 ppm (vgl. Abb.29).

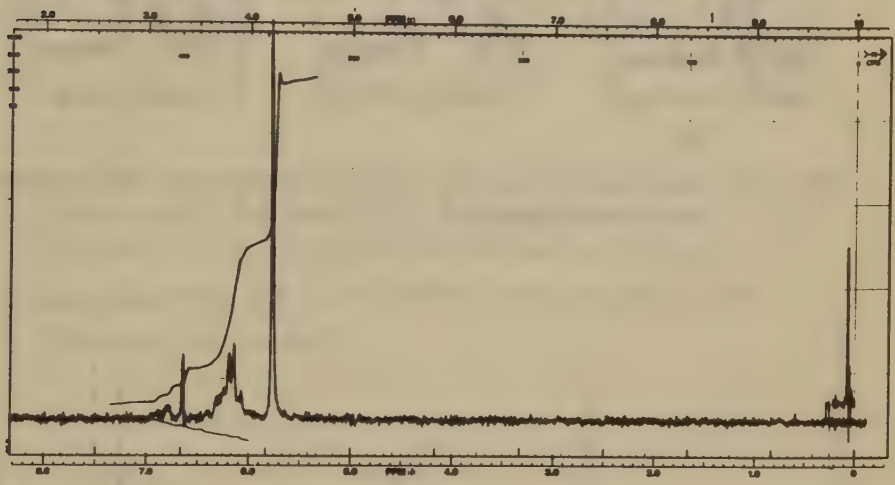


Abb. 27: NMR-Spektrum von **49** (gemessen in CF_3COOH)
Registrierbereich um 100 Hz verschoben

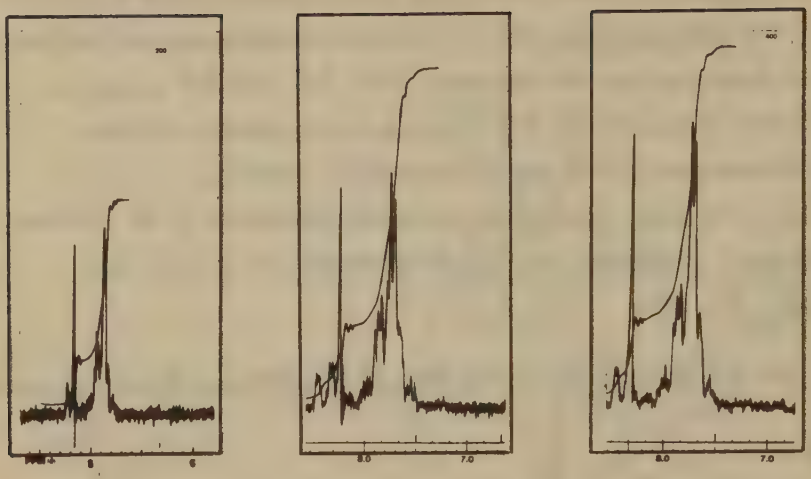


Abb. 28: Ausschnitte aus dem Aromaten-Bereich der NMR-Spektren der Verbindungen **18** , **21** und **24** (in CF_3COOH)

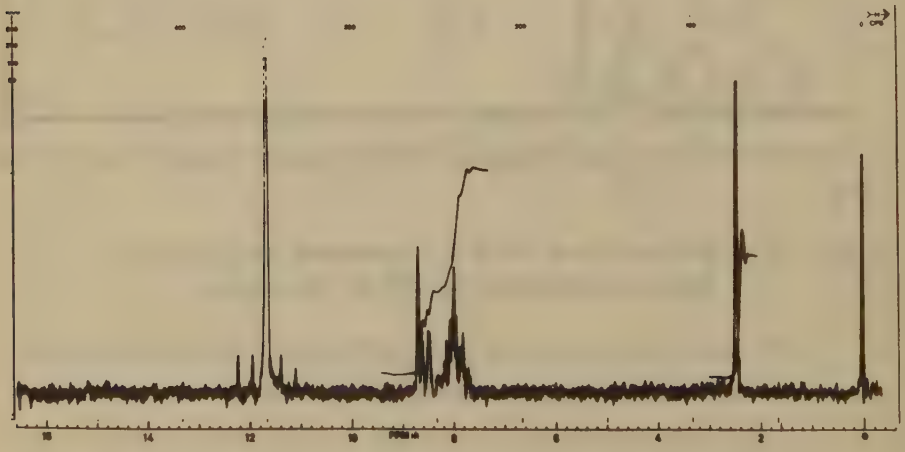
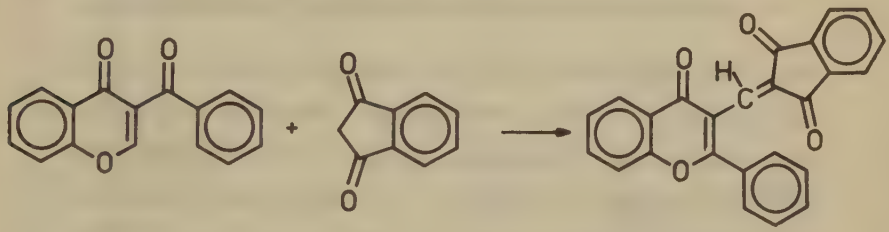


Abb. 29: NMR-Spektrum von 3-Methylchromon (in CF_3COOH)

3.4. Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit 1,3-Indandion

Zu einem entsprechenden Ergebnis führte die Behandlung mit 1,3-Indandion. Auch bei dieser Umsetzung hatten sich in saurer Lösung nur äquivalente Mengen der beiden Ausgangsstoffe umgesetzt.



50

Mit Maxima bei 250 nm, 280 nm und 350 nm gleicht das UV-Spektrum denen der in basischer Lösung hergestellten 3- Yliden-methyl-flavone.

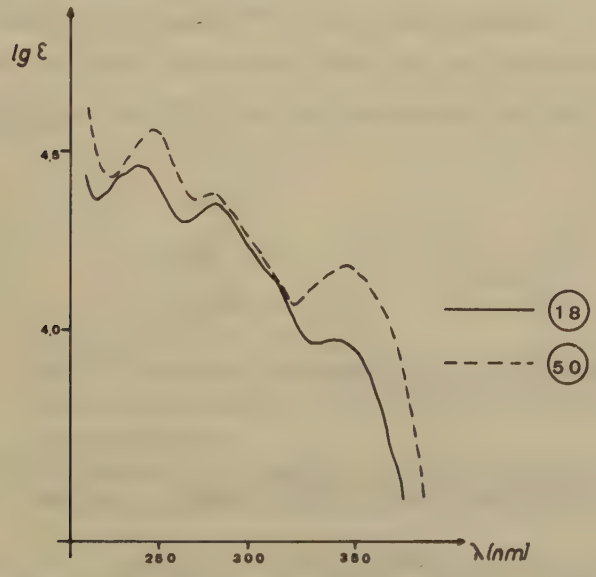


Abb. 30: UV-Spektrum von **50** und **18** (in Dioxan gemessen)

Das NMR-Spektrum zeigt neben dem Flavon-C-5-Proton bei δ = 8,25 ppm ein Multiplett bei δ = 7,6 ppm für 14 aromatische Protonen, das nicht im Einzelnen interpretiert werden kann.

3.5. Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit Malondinitril

Nach den Ergebnissen, die mit Diphenyldioxopyrazolidin und Indandion erzielt worden waren, hätte mit Malondinitril in Acetanhydrid / Eisessig nun also die Verbindung **28** entstehen müssen, die bereits in Triäthylamin / Pyridin synthetisiert worden war. Statt dessen entstand **51** mit einem wesentlich höheren Schmelzpunkt.
Das UV-Spektrum dieser Verbindung hat Maxima bei 246 nm, 298 nm und 350 nm und gleicht damit dem Spektrum von **28** .

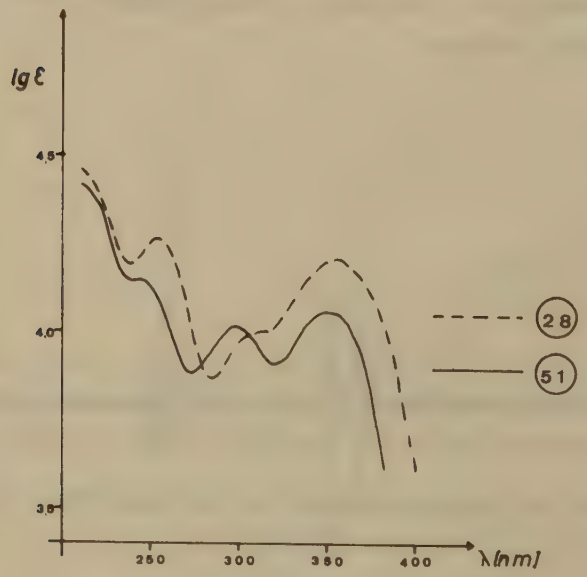


Abb. 31: UV-Spektrum von **28** und **51** (in Dioxan)

Im Kernresonanzspektrum *) tritt neben den aromatischen Protonen überraschenderweise bei δ = 2,4 ppm ein Singulett auf, das drei Protonen entspricht.

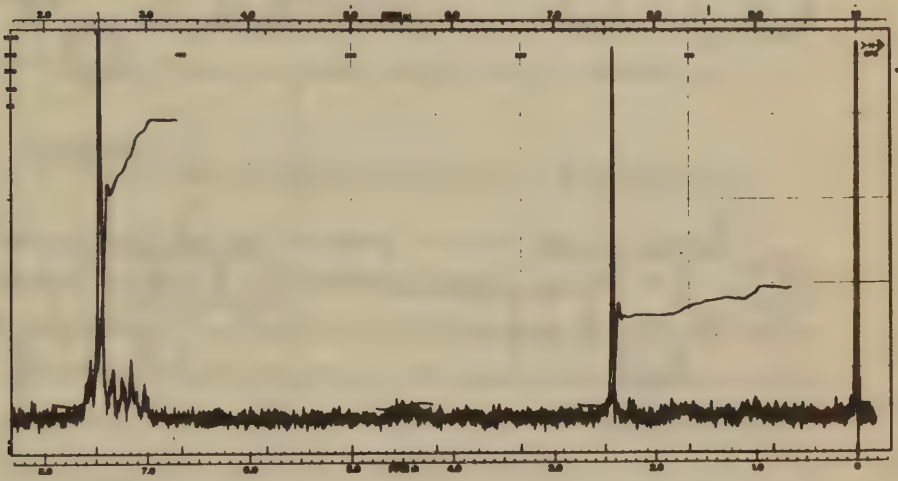
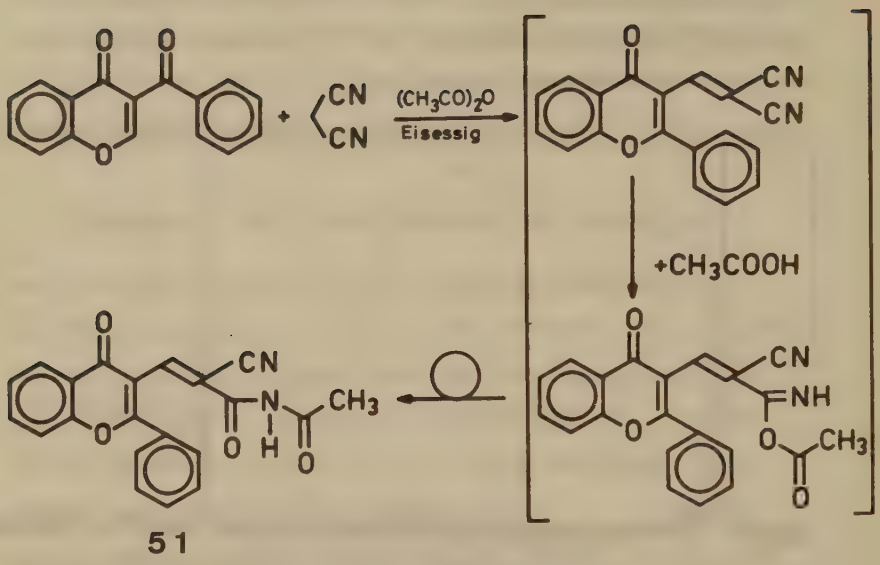


Abb. 32: NMR-Spektrum von **51** (in CF_3COOD)

Solch ein Signal ist typisch für Protonen der Acetylgruppe. Es ist daher anzunehmen, daß während der Umsetzung Essigsäure an die Nitrilgruppe angelagert worden ist [52].

*) Da **51** in allen anderen deuterierten Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist, konnte nur in CF_3COOD gemessen werden.

52) F. Klages: Lehrbuch der organischen Chemie, Walter de Gruyter-Verlag / Berlin, 2. Auflage 1959, Bd.I, S. 358



51

Das IR-Spektrum bestätigt diese Annahme. Bei 1650 cm^{-1} liegt die Bande der Flavoncarbonylgruppe, die Bande der nicht angegriffenen Nitrilgruppe liegt bei 2215 cm^{-1}. Daneben erscheinen zwei Banden bei 1670 cm^{-1} und 1760 cm^{-1},

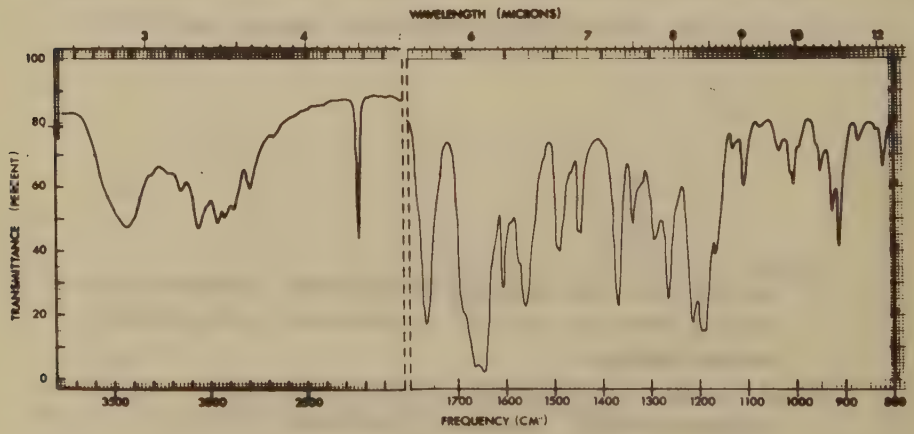


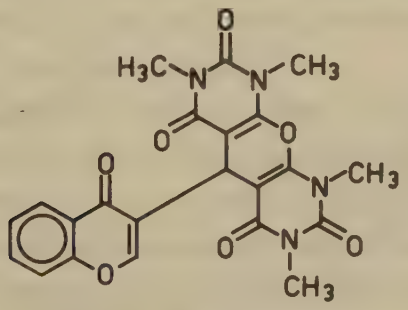
Abb. 33: IR-Spektrum von **51** (in KBr)

die typisch für -CO-NH-CO-Absorptionen sind [53,54].

Wird **51** entsprechend der Verbindung **28** in alkalischer Lösung einige Stunden erhitzt, so entsteht ebenfalls **29**. Der Mischschmelzpunkt der aus beiden Substanzen durch Verseifung erzielten Produkte erfährt keine Depression.

3.6. Reaktionen von 3-Formylchromon mit Barbitursäuren

Das 3-Formylchromon verhielt sich auch in Acetanhydrid/Eisessig genauso wie das 3-Benzoylchromon. Mit N,N'-Dimethylbarbitursäure entstanden die Verbindungen **30** und **52** nebeneinander. **30** war mit der in basischer Lösung hergestellten Substanz identisch. Das Bis-Barbitursäurederivat konnte aus der Mutterlauge von **30** isoliert werden.

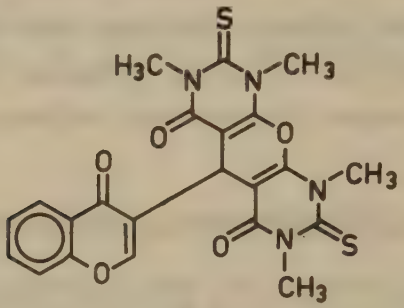


52

53) L.J. Bellamy: Ultrarotspektrum und chemische Konstitution Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag/Darmstadt, 2. Auflage, 1966, S. 169

54) R.Mecke, F.Langenbucher: Infrarotspektren ausgewählter chemischer Verbindungen, Verlag Heyden & Son / London, 1965, Serie Nr. 1046 und 1048

Mit N,N'-Dimethylthiobarbitursäure entstand das entsprechende schwefelhaltige Derivat **53**.



53

Im UV-Spektrum unterscheiden sich beide wieder durch die Lage des Maximums: Das von **52** liegt bei 250 nm, das der schwefelhaltigen Verbindung **53** ist um 30 nm bathochrom verschoben.

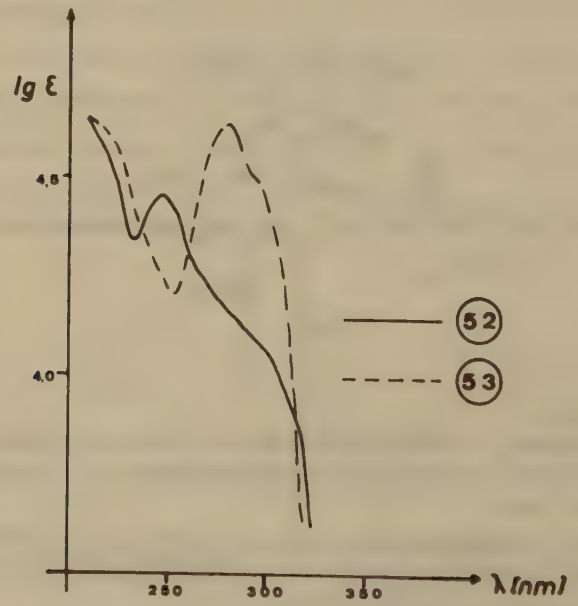


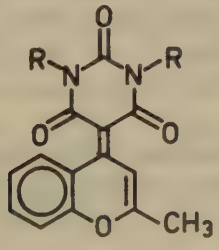
Abb. 34: UV-Spektrum von **52** und **53** (in Dioxan)

3.7. Umsetzung von 3-Acetylchromon in Acetanhydrid/Eisessig

Während die Reaktionen von 3-Benzoyl- und auch 3-Formylchromon mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid genau definierte Derivate lieferten, führte die Umsetzung des Acetylchromons unter gleichen Reaktionsbedingungen nicht zu den entsprechenden Verbindungen. Bei der Umsetzung mit nucleophilen Reagentien erhielt ich jeweils dunkelrote Produkte, die sich nicht durch Umkristallisieren reinigen ließen. Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen zeigten, daß das Rohprodukt aus einem Gemisch von mindestens sieben Substanzen bestand. Bei der säulenchromatographischen Reinigung konnte nur das 3-Acetylchromon isoliert werden.

Dadurch, daß das Acetylchromon die aktive CH_3-Gruppe enthält, sind bei dieser Verbindung weitere Möglichkeiten zur Umsetzung gegeben, so daß der normale Reaktionsablauf der 3-Acylchromone hier nicht erfolgt *).

Es ist nicht anzunehmen, daß bei dieser Verbindung eine Reaktion über die Pyroncarbonylgruppe erfolgt, denn bei dem Versuch, 2-Methyl-3-acetylchromon mit 1,3-Dimethylbarbitursäure umzusetzen, wurde die reine Ausgangsverbindung zurückgewonnen. Fehlt jedoch die Acetylgruppe, erfolgt die Reaktion über die 4-Stellung des Chromons [49], so daß das entsprechende Chromanyliden-Derivat entsteht.



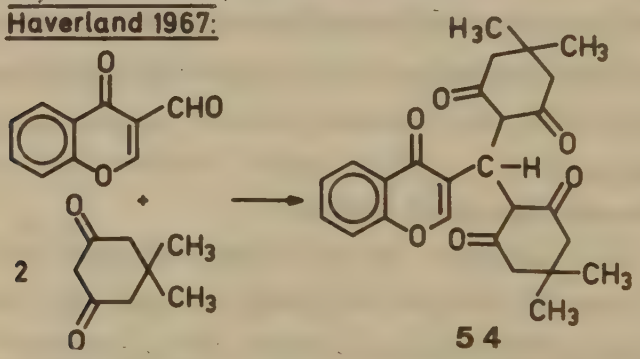
*) vgl. auch die Umsetzung in basischem Milieu

4. Reaktionen von 3-Formylchromon und 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil in wässriger Lösung

Die Umsetzung von 3-Formylchromon mit nucleophilen Substanzen in Pyridin bzw. Acetanhydrid war jeweils über eine Ringöffnung verlaufen. Die Frage war nun, ob sich entsprechende Aldol-Additions- bzw. Kondensationsprodukte auch durch direkte Reaktion der Aldehydgruppe gewinnen lassen.

Ein bekanntes Reagenz zur Charakterisierung von Aldehyden ist Dimedon [55,56,57,58,59]. Es gelang Haverland [22], aus Dimedon und 3-Formylchromon nach einer von Horning [60] beschriebenen Methode das Derivat **54** herzustellen.

Haverland 1967:

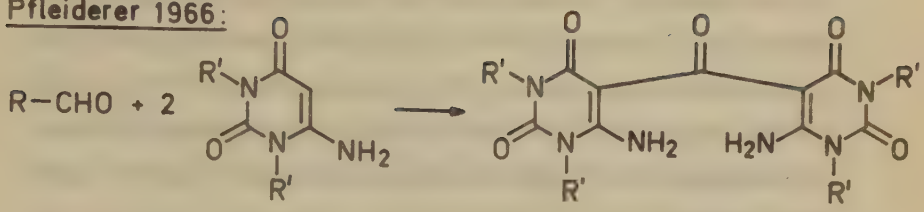


54

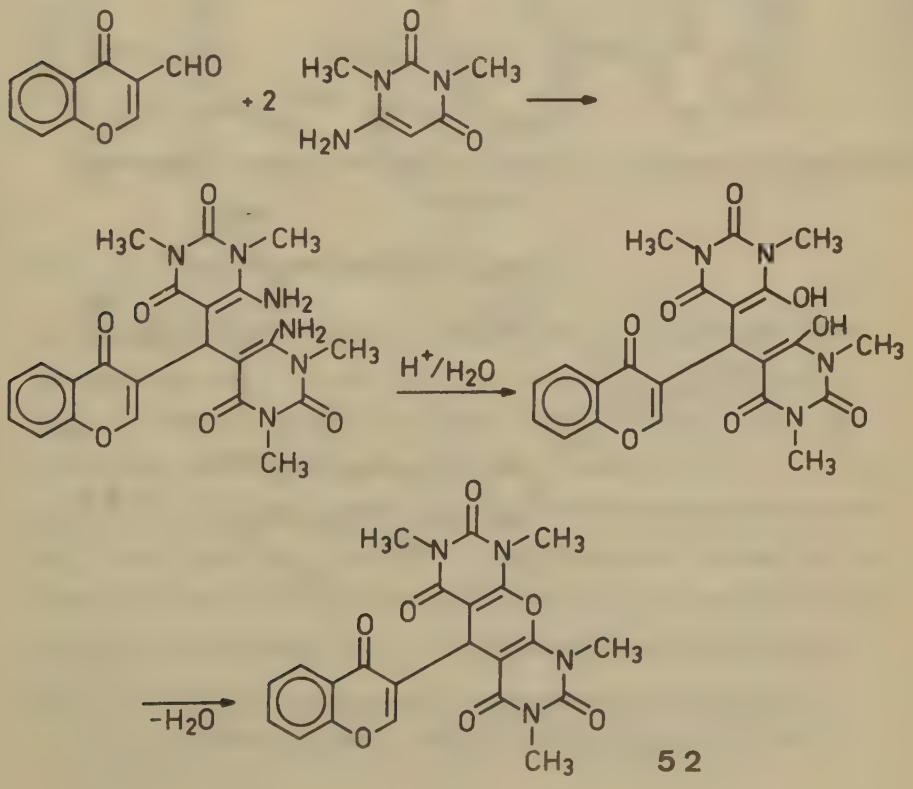
Pfleiderer erhielt ähnliche Verbindungen [61], indem er Aldehyde mit 4-Aminouracilen umsetzte.

55) D. Vorländer: Z.analyt.Chem. 77, 241 (1929)
56) G. Klein, H. Linser: Mikrochem., Pregl.Festschr. 1929, 204
57) W. Weinberger: Ind.Eng.chem.Anal.Ed. 3, 365 (1931)
58) C.H.Kao, J.Y.Yen: Science Repts.Natl.Tsing Hua Univ. Ser. A 1, 185 (1932) ref.: C.A. 26, 5924 (1934)
59) H. Leffmann, C.C. Pines: Bull.Wagner, Free Inst.Sci. 4, 15 (1929)
60) E.C. Horning, M.G. Horning: J.org.Chem. 11, 95 (1946)
61) W. Pfleiderer, F.Sági, L. Grözinger: Chem.Ber. 99, 3530 (1966)

Pfleiderer 1966:



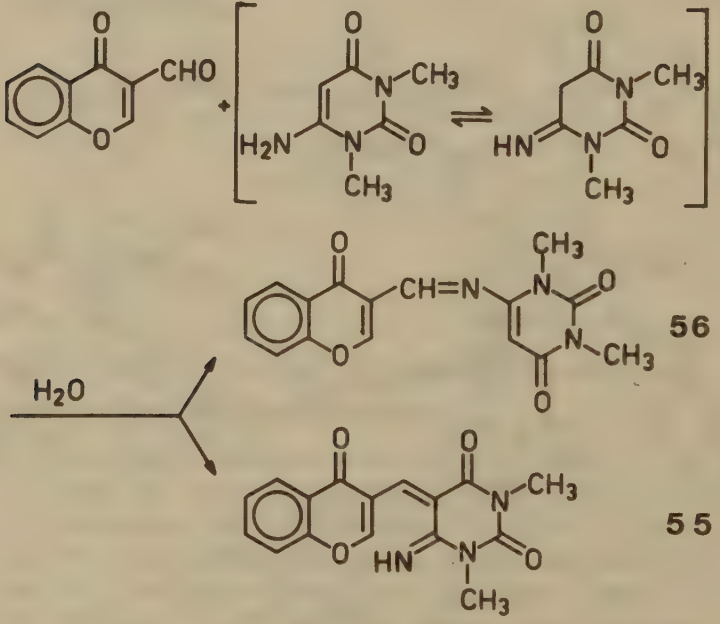
4.1. Ich versuchte nun, durch Einsatz von 3-Formylchromon mit 1,3-Dimethyl-4-aminouracil ein entsprechendes Derivat zu erzielen. Anschließend sollte durch saure Hydrolyse und Cyclisierung auf diese Weise die Verbindung **52** hergestellt werden.



52

Die Umsetzung von 3-Formylchromon mit dem Aminouracil verlief in wässriger Lösung ohne Verfärbung des Reaktionsgemisches, so daß deshalb eine Ringöffnung von Anfang an ausgeschlossen werden konnte. Die Elementaranalysen des Produktes ergaben jedoch, daß sich nur äquivalente Mengen der beiden Ausgangsstoffe unter Wasserabspaltung miteinander umgesetzt hatten.

Es war nun denkbar, daß das Uracil entweder an der Aminogruppe reagiert hatte (56), oder an der aktiven Methylengruppe zur Verbindung 55.



Im IR-Spektrum fällt bei 3400 cm^{-1} eine starke Bande auf. Bei beiden Formeln kann diese Bande einer OH-Gruppe nicht zugeordnet werden. Nach Williams und Fleming [62] ist dieses Signal einer Iminogruppe zuzuordnen, was für die Formulierung **55** spricht. Bei 1630-1650 cm^{-1} tritt eine breite C=O-Bande auf für die Pyroncarbonylgruppe und eine Lactamgruppe des Uracils, die zweite Lactamgruppe erscheint bei 1690 cm^{-1}.

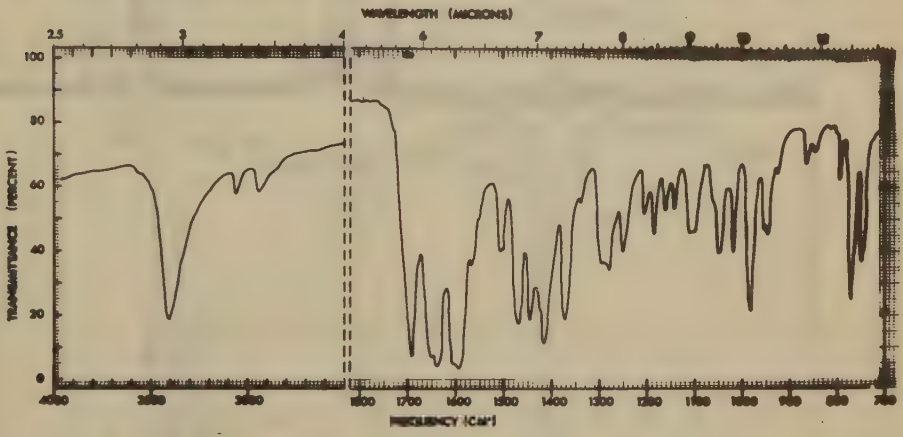


Abb. 35: IR-Spektrum von **55** (in KBr)

Im NMR-Spektrum erscheint, in Dimethylsulfoxid gemessen, das Iminoproton bei δ = 6,6 ppm, das in Trifluoressigsäure dagegen nicht mehr registriert wird - wiederum eine Stütze für die Formel **55**. Die N-Methylprotonen erscheinen bei δ = 3,65 ppm und δ = 4,2 ppm, ein Signal für drei aromatische Protonen bei δ = 8,2 ppm, das C-5-Proton des Chromons ist wieder zu tieferem Feld verschoben und erscheint bei δ = 9,1 ppm. Die beiden Methinprotonen werden bei δ = 9,6 ppm und 9,8 ppm angezeigt.

---

62) D.H. Williams, J.Fleming: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968, S. 67

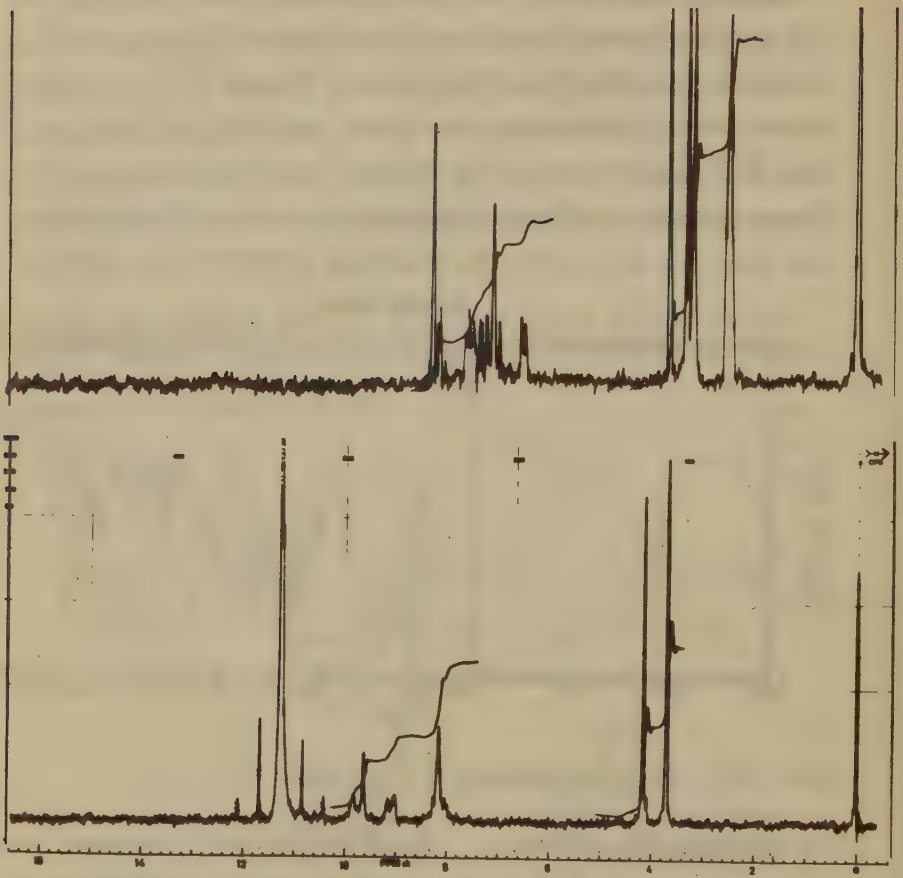
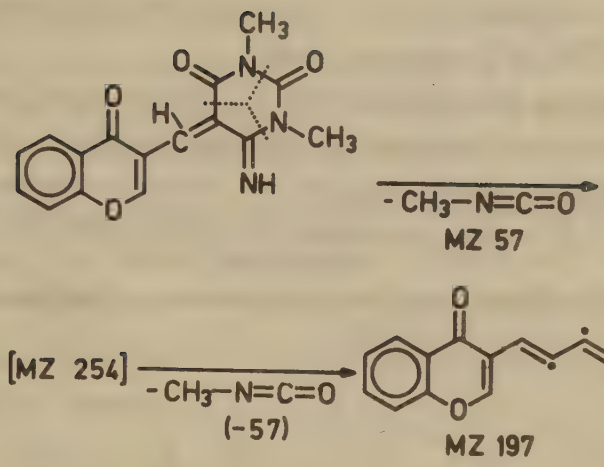


Abb. 36: NMR-Spektrum von **55** (in DMSO-d_6)
Abb. 37: NMR-Spektrum von **55** (in CF_3COOH)

Einen zusätzlichen Beweis für die angenommene Struktur **55** lieferte das Massenspektrum. Bei der Massenzahl 311 wird ein Molekül-Ion registriert. Die Bruchstücke mit der Massenzahl 254 und 197 sind durch Fragmentierung des Uracils entstanden[63].

63) H.-F. Grützmacher, W. Arnold: Tetrahedron Letters (London) 1966, 1365



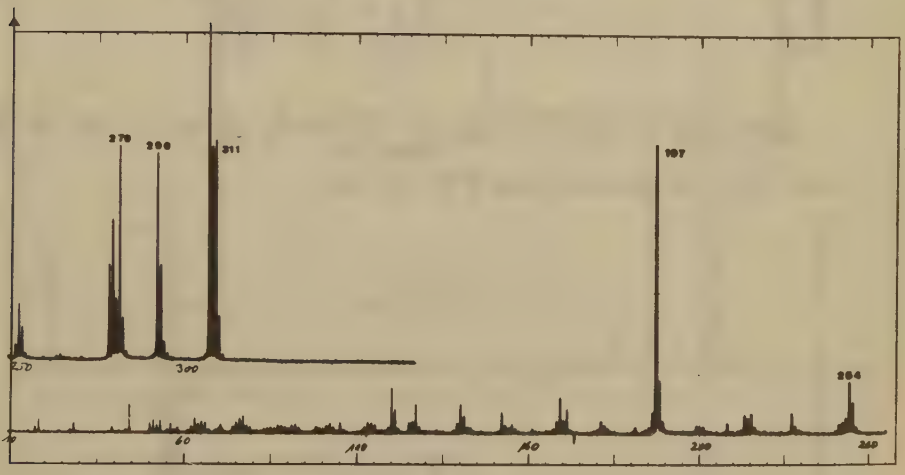


Abb. 38: Massenspektrum der Verbindung **55**

4.2. Ich versuchte außerdem, 3-Formylchromon und Dimethylaminouracil in einem Alkohol/Wasser-Gemisch in Gegenwart von wenig Piperidin umzusetzen - eine Methode, die Horning für die Reaktion von Dimedon mit Aldehyden beschrieb [60].

Ich konnte ein Produkt isolieren, das nicht mit **55** identisch war, obwohl sich aus den Elementaranalysen die gleiche Summenformel errechnen ließ. Es lag daher nahe, eine Formulierung nach **56** in Erwägung zu ziehen.

Im IR-Spektrum sind oberhalb 3000 cm^{-1} tatsächlich weder Amin- noch Imin-Absorptionsbanden zu erkennen. Die Pyroncarbonylbande erscheint wieder gemeinsam mit einer Lactambande bei 1650 cm^{-1}, die zweite Lactambande liegt bei 1700 cm^{-1}.

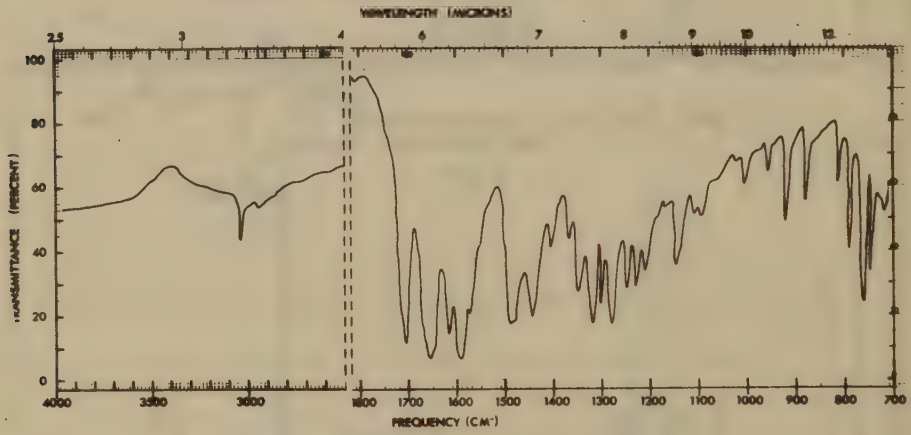


Abb. 49: IR-Spektrum von **56** (in KBr)

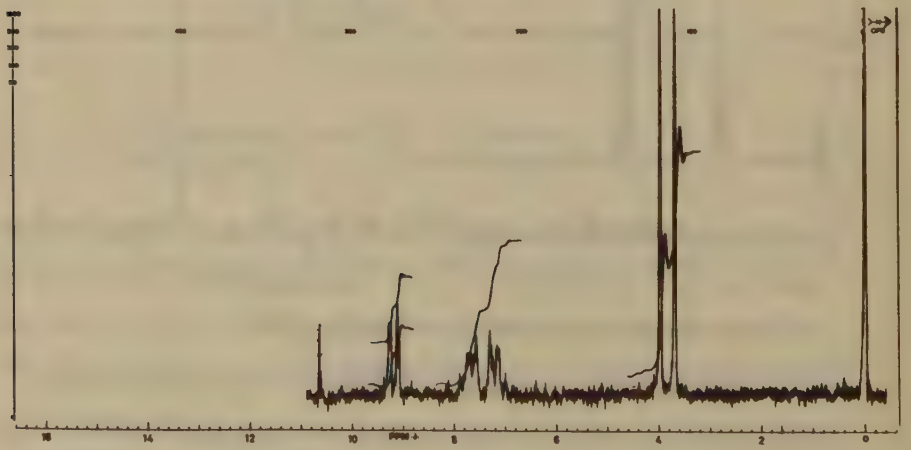


Abb. 40: NMR-Spektrum von **56** (in CF_3COOH)

Das NMR-Spektrum bestätigt die Formulierung nach **56**. Neben den N-Methylprotonen zeigt es ein Multiplett für fünf aromatische Protonen bei δ = 7,4 ppm - vier entstammen dem Benzolring, das fünfte ist das der Methingruppe im Uracil. Bei δ = 9,1 ppm wird das exocyclische Methinproton angezeigt, bei δ = 9,3 ppm das C-2-Proton des Chromons.

Auch das Massenspektrum zeigt, daß das Uracil über die Aminogruppe mit dem Chromon reagiert hat. Zunächst wurde auch bei **56** ein $CH_3N{=}C{=}O$-Molekül eliminiert, dann folgte jedoch die Abspaltung von $H{-}\dot{C}{=}C{=}O$ [64], so daß das Bruchstück mit der Massenzahl 213 entstand.

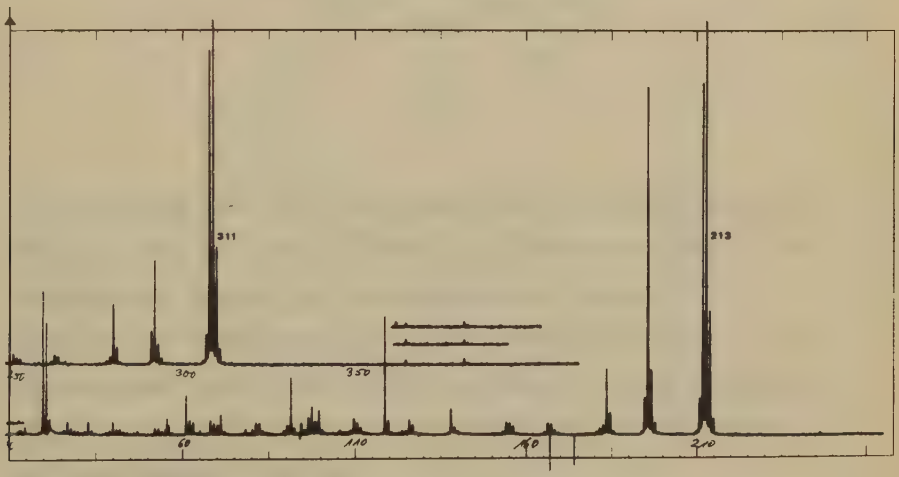
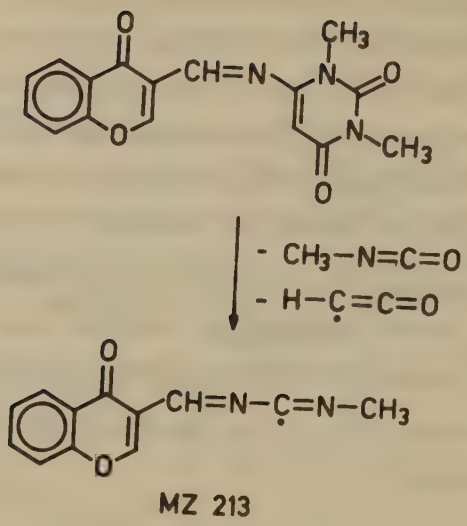


Abb. 41: Massenspektrum von **56**

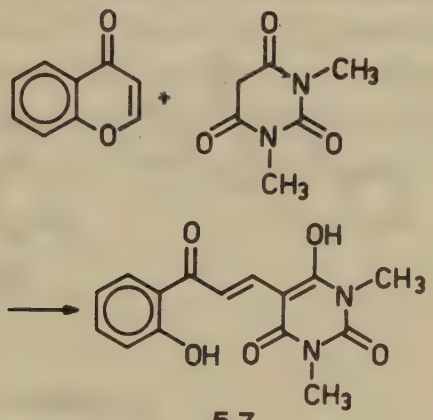
64) J.M. Rice, G.O. Dudek, M. Barber: J.Amer.chem.Soc. 87, 4569 (1965)



MZ 213

5. Umsetzung von Chromon mit Barbitursäurederivaten

5.1. Fenner berichtet über die Umsetzung von unsubstituiertem Chromon mit 1,3-Dimethylbarbitursäure [50]. In Pyridin/Triäthylamin erhielt er die gelbe Verbindung **57** .

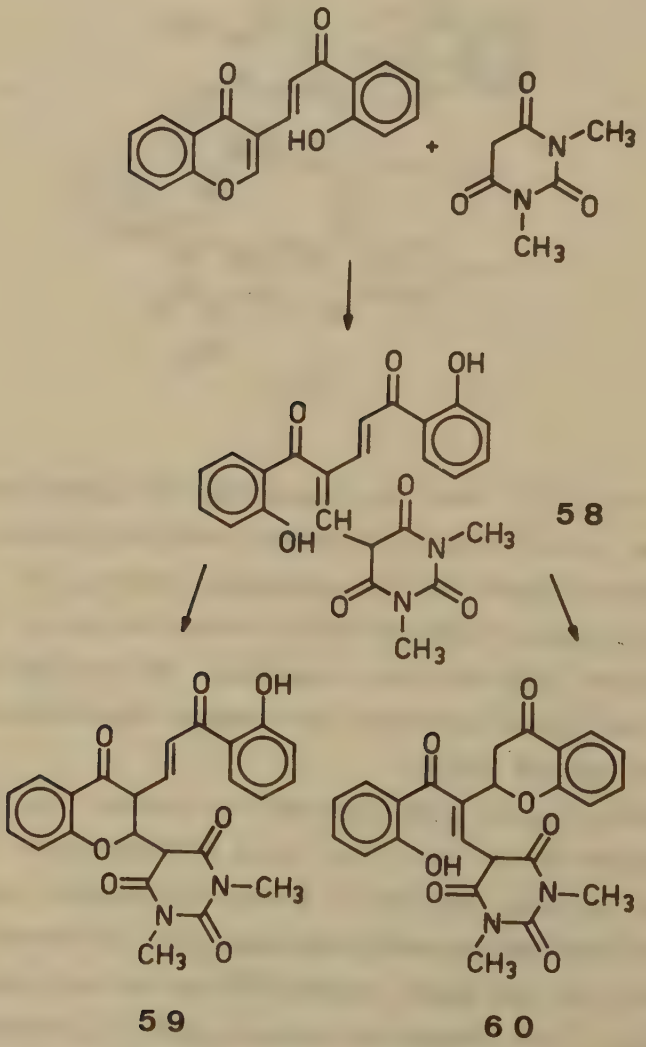


57

Ich versuchte, **57** unter den angegebenen Bedingungen nachzuarbeiten, erhielt aber in jedem Fall farblose Kristalle. Der Schmelzpunkt stimmte mit dem angegebenen überein, die Eisen(III)-chlorid-Reaktion verlief ebenfalls positiv. Aus den Analysen ließ sich jedoch errechnen, daß zwei Äquivalente Chromon mit einem Äquivalent Barbitursäure ohne Wasserabspaltung reagiert hatten.

Wie bereits erwähnt wurde, entsteht aus Chromon beim Erhitzen in basischem Milieu leicht die dimere Verbindung **32** . Der Verdacht lag nahe, daß auch in diesem Fall zunächst eine Dimerisierung des Chromons eingetreten war. Aus diesem Grund versuchte ich, das dimere Chromon **32** mit der Barbitursäure umzusetzen - und tatsächlich entstand wieder die Verbindung **B** , die vorher aus dem einfachen Chromon gebildet worden war.

Es ist anzunehmen, daß das dimere Chromon von der Barbitursäure unter Ringaufspaltung angegriffen wurde(58). Bei der anschließenden Aufarbeitung wurde die zunächst orangefarbene Verbindung immer heller, die reine Substanz war dann farblos. Diese Entfärbung ist nur dadurch zu erklären, daß eine



Hydroxylgruppe an eine Doppelbindung addiert wurde (**59** oder **60**) [65,66,67].

Welche der beiden Hydroxylgruppen addiert worden ist, läßt sich aus dem NMR-Spektrum erkennen.

In Chloroform gemessen erscheint das Signal für die verbleibende OH-Gruppe bei δ = 12 ppm (mit D_2O austauschbar). Bei **60** müßten Signale für 9 Protonen im aromatischen Bereich erscheinen und Signale für 10 aliphatische Protonen in tieferem Feld.

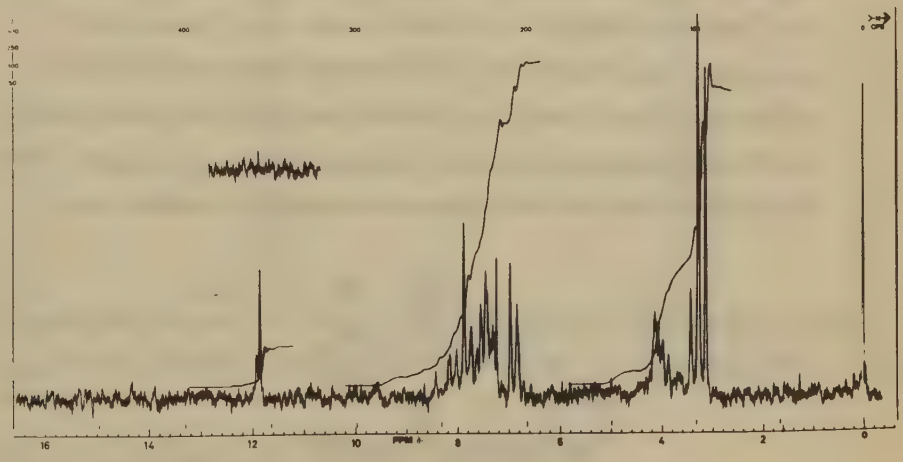


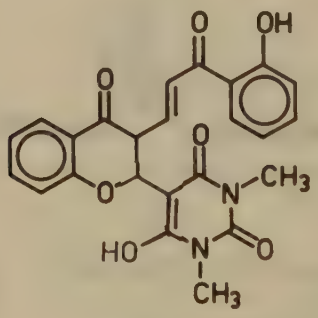
Abb. 42: NMR-Spektrum von **B** (in $CDCl_3$)

---

65) A. Löwenbein: Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 1515 (1924)
66) G. Zemplen, R. Bognar: Ber.dtsch.chem.Ges. 75, 1043 (1942)
67) T.A. Geissman, R.O. Clinton: J.Amer.chem.Soc. 68, 697 (1946)

Bei **59** dagegen liegen die Verhältnisse umgekehrt:
9 aliphathische Protonen und 10 Protonen im aromatischen Bereich wären zu erwarten.
Aus der Integration läßt sich errechnen, daß wirklich 10 Protonen in tieferem Feld und 9 Protonen in höherem Feld angezeigt werden. Das spricht für die Formulierung nach **59**.

Allerdings stimmt diese Formulierung noch nicht ganz mit dem Aufspaltungsmuster im aliphatischen Bereich überein. Die beiden N-Methylgruppen müßten als Singulett angezeigt werden, erscheinen hier aber getrennt. Das spricht dafür, daß die Barbitursäure im Molekül nicht ganz symmetrisch vorliegt. Eine Enolisierung **(61)** würde diese Aufspaltung allerdings leicht erklären. Und tatsächlich erscheint neben den N-Methylgruppen noch ein Singulett bei δ = 3,5 ppm, das dem Enol-Proton der Barbitursäure zugeordnet werden muß.



61

Wird das Spektrum von **B** in Trifluoressigsäure gemessen, erscheinen die N-Methylprotonen als Singulett. Bei δ = 5 ppm ist ein Triplett zu erkennen, das dem Proton am C-2 des Chromanonringes zuzuordnen wäre. Die Signale für das Proton am C-3 des Chromanons sowie am C-5 der Barbitursäure werden durch Überlagerung in einem Multiplett bei δ = 4,2 ppm angezeigt.

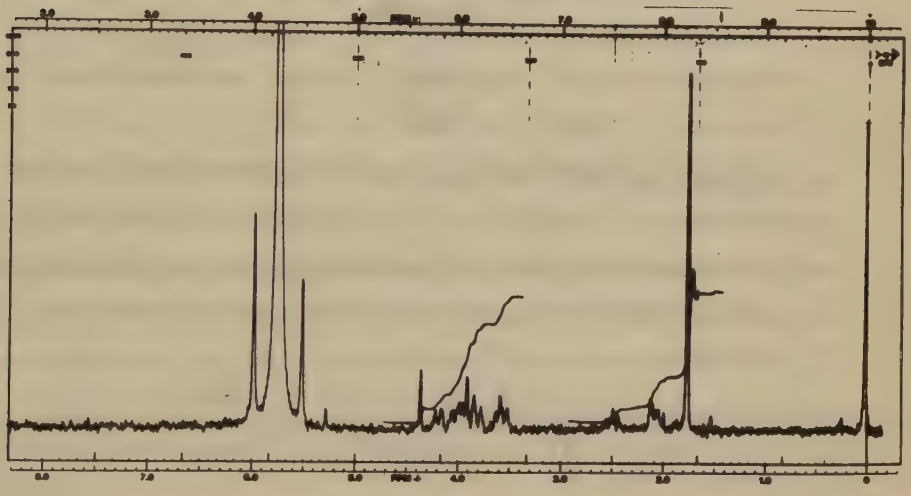
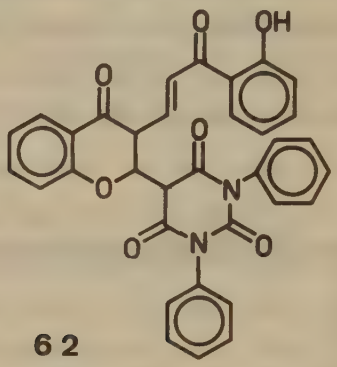


Abb. 43 NMR-Spektrum von **B** (in CF_3COOH)

Aus diesem Spektrum läßt sich also erkennen, daß in Trifluoressigsäure die Barbitursäure in der Verbindung **B** nicht enolisiert vorliegt.

6.2. Des optischen Vergleichs wegen habe ich eine entsprechende Verbindung **62** hergestellt, bei der die N-Methylgruppen durch N-Phenylgruppen ersetzt sind.



62

Im NMR-Spektrum läßt sich neben den 20 aromatischen Protonen das Chromanon-C-2-Proton bei δ = 5,2 ppm als Triplett erkennen, die Signale für das Chromanon-C-3-Proton und das Barbitursäure-C-5-Proton überlagern sich wieder und erscheinen bei δ = 4,2 ppm.

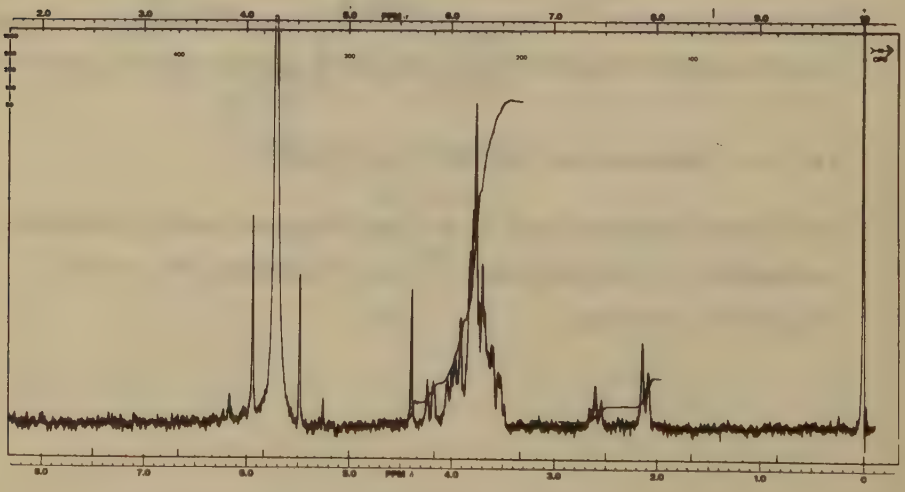


Abb. 44: NMR-Spektrum von **62** (in CF_3COOH)

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Synthesen neuer 3-substituierter Chromone durch Reaktionen von 3-Acylchromonen mit CH-aciden Verbindungen berichtet.

3-Benzoylchromon und 3-Formylchromon reagieren mit Barbitursäurederivaten in basischem Milieu unter Aufspaltung des Chromonringes und Bildung von -Yliden-methylchromonen.
3-Acetylchromon reagiert unter gleichen Bedingungen nicht mit Barbitursäuren, sondern unter Abspaltung von Essigsäure entsteht aus 2 Molekülen des Chromons 1 Molekül 2-Salicoylxanthon. Die Struktur wurde auf chemischem Wege sowie mit Hilfe der Spektren bewiesen.

In Acetanhydrid reagieren 3-Benzoyl- und 3-Formylchromon ebenfalls unter Ringaufspaltung mit jeweils 2 Äquivalenten Barbitursäure zu den entsprechenden Bis-pyrimido-pyranchromonen. Mit anderen CH-aciden Verbindungen (z.B. Indandion, Diphenyldioxopyrazolidin) entstehen nur die -Yliden-methylchromone.
3-Acetylchromon läßt sich unter diesen Bedingungen nicht zur Reaktion bringen.
Ohne Aufspaltung des Chromonringes verläuft die Umsetzung von 3-Formylchromon mit 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil in wässriger Lösung. Je nach Reaktionsbedingungen reagiert die Aldehydgruppe des Chromons entweder mit der aktiven Methylengruppe oder mit der Aminogruppe des Uracils.

Weiter konnte gezeigt werden, daß bei der Umsetzung von Chromon mit Barbitursäuren in basischem Medium zunächst dimeres Chromon entsteht, das dann mit der CH-aciden Verbindung weiterreagiert zu substituierten Chromanon-Derivaten.

Mit Hilfe der UV-, IR- und NMR-Spektren wurden die Strukturen der neuen Verbindungen diskutiert.

PRAKTISCHER TEIL

Inhalt: Seite

Allgemeine Angaben 86

Darstellung von Ausgangsverbindungen 88

Allgemeine Arbeitsvorschriften 89

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-diäthyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon (21) 91

3-[4,6-Dioxo-2-thio-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon (22) 91

3-[4,6-Dioxo-2-thio-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon (23) 92

3-[3,6-Dioxo-2-thio-1,3-diäthyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon (24) 92

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-diäthyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)-methyl]-flavon (27) 93

3-[1-Cyan-1-carbamido-äthenyl]-flavon (28) 94

α-Carboxyl-ß-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-acryl-säure (29) 94

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromon (30) 95

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-diäthyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromon (31) 95

2-Salicoylxanthon (35) 96

2-Salicylxanthon (36) 96

2,4,6,8-Tetraoxo-1,3,7,9-tetraphenyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran (38) 97

Seite

4,6-Dioxo-2,8-dithion-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)] -1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]pyran (39) 97

4,6-Dioxo-2,8-dithion-1,3,7,9-tetraäthyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)] -1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]pyran (40) 98

3-[3',5'-Dioxo-1',2'-diphenyl-pyrazolidinyl-(4')-methyl]-flavon (49) 99

3-[1,3-Dioxo-indanyliden-(2)-methyl]-flavon (50) 99

3-[1-Cyan-1-(N-acetyl)-carbamido-äthenyl]-flavon (51) 100

2,4,6,8-Tetraoxo-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)] -1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran (52) 100

4,6-Dioxo-2,8-dithion-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)] -1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran (53) 101

3-[2,6-Dioxo-4-imino-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromon (55) 101

2,6-Dioxo-1,3-dimethyl-N-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)-methylen]-[1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidinyl-(4)] -amin (56) 102

2-[2,4,6-Trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)]-3-(ß-salicoyl-äthenyl)-chromanon (61) 103

2-[2,4,6-Trioxo-1,3-diphenyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)]-3-(ß-salicoyl-äthenyl)-chromanon (62) 103

Allgemeine Angaben:

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Lindströmgerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-Spektren: Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit dem Zeiss-Photometer M4 QII in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel. Quarzküvetten von 1 mm Schichtdicke.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 aufgenommen. Alle IR-Spektren wurden in KBr gemessen.

NMR-Spektren*) wurden mit dem Varian A 60 A-Gerät aufgenommen, wobei das jeweils angegebene Lösungsmittel verwendet wurde und Tetramethylsilan als innerer Standard diente.

Massenspektren**) wurden mit einem Varian M66-Gerät ermittelt. Die Substanz wurde in einer TO_4-Ionenquelle verdampft, die Ionisationsspannung betrug 70 eV.

Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab-Vapor-Pressure-Osmometer 301 A in den angegebenen Lösungsmitteln bestimmt.

---

*) Herrn Dr. K.Rehse, Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, danke ich herzlich für die Mithilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

**) Herrn Prof. Dr. Manecke und Herrn Dr. Förster, Organisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin, danke ich für die Aufnahmen der Massenspektren.

Analysen: Die Mikroanalysen wurden ausgeführt bei Fa. I.Beetz, Kronach/OFR. sowie in der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Freien Universität Berlin.

Ausbeuten: Die Ausbeuten beziehen sich, wenn es nicht anders angegeben ist, auf zweimal umkristallisierte und getrocknete Produkte.

Darstellung von Ausgangsverbindungen:

3-Acetylchromon **12**

3-Benzoylchromon **13**

3-Formylchromon **14**: Nach der von Eiden und Haverland [21] beschriebenen Methode.

Chromon **20**: Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Schönberg und Sina [68].

1,3-Dimethylbarbitursäure

1,3-Diäthylbarbitursäure: Nach einer von Biltz und Wittek [69] vorgeschlagenen Methode.

1,3-Diphenylbarbitursäure erhielt ich nach einer von Whiteley [70] angegebenen Vorschrift.

2-Thiobarbitursäure wurde nach der Methode von Michael [71] dargestellt.

1,3-Dimethyl-2-thiobarbitursäure

1,3-Diäthyl-2-thiobarbitursäure: Diese beiden Verbindungen wurden dargestellt analog einer von Pfleiderer und Nübel [72] vorgeschlagenen Vorschrift zur Herstellung von Barbitursäuren.

1,3-Dimethyl-4-amino-uracil wurde nach dem von Traube [73] beschriebenen Verfahren gewonnen.

---

68) A.Schönberg, A.Sina: J.Amer.chem.Soc. 72, 3397 (1950)
69) H.Biltz, H.Wittek: Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 1035 (1921)
70) J.Whiteley: J.chem.Soc. (London) 91, 1338
71) A.Michael: J.pract.Chem. 49, 26 (1894)
72) W.Pfleiderer, E.Nübel: Liebigs Ann.Chem. 631, 168 (1960)
73) W.Traube: Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 3052 (1900) und Liebigs Ann.Chem. 432, 281 (Anmerkung 1)

Darstellung der beschriebenen Verbindungen

1. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 3-Acylchromonen mit nucleophilen Reagentien in Pyridin/Triäthylamin

0,01 Mol des Chromons und 0,011 Mol der CH-aciden Substanz wurden in Aceton gelöst und mit 0,02 Mol Triäthylamin und 0,01 Mol Pyridin versetzt. Nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde die Hälfte des Lösungsmittels abgezogen. Nach dem Erkalten wurde die tiefrote Lösung vorsichtig unter Rühren in verdünnte Salzsäure/Eis gegeben (Tropftrichter).

Der gelb bis orange gefärbte Niederschlag wurde gesammelt, kurz auf einem Tonteller getrocknet und in Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 1 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde zwei Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf ein Drittel ihres Volumens eingeengt und nach dem Erkalten mit viel Wasser versetzt. Nach 24 Stunden wurde der Niederschlag abfiltriert, zunächst mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel wurde mehrmals umkristalisiert.

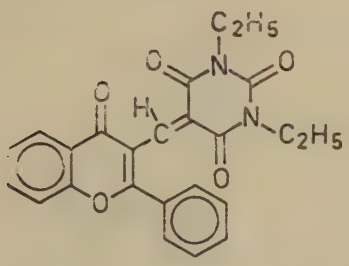
2. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 3-Acylchromonen mit CH-aciden Substanzen in Acetanhydrid/Eisessig

0,01 Mol 3-Acylchromon wurden mit 0,022 Mol des CH-aciden Reaktionspartners in einer Mischung aus 20 ml Acetanhydrid und 10 ml Eisessig drei Stunden rückfließend erhitzt. Die Lösung färbte sich dabei tiefrot.
Zwei Drittel des Lösungsmittels wurden abgezogen - beim Erkalten fielen aus der roten Lösung Kristalle, die nach dem Waschen mit Äthanol fast weiß waren.
Aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel wurde umkristallisiert.

3. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Chromon mit Barbitursäurederivaten in Pyridin/Triäthylamin

0,1 Mol Chromon, 0,11 Mol des Barbitursäurederivates und 0,1 Mol Triäthylamin wurden in 50 ml Pyridin gelöst und 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Dabei färbte sich die Lösung orange.
Anschließend wurden die flüchtigen Bestandteile abdestilliert, der Rückstand in wenig Aceton gelöst und vorsichtig in verdünnte Salzsäure/Eis gegeben. Der orangefarbene Niederschlag wurde gesammelt und getrocknet. Beim Erhitzen auf 80°C oder beim Übergießen mit kaltem Äthanol färbten sich die Substanzen gelb. Beim Umkristallisieren aus den angegebenen Lösungsmitteln wurden farblose Kristalle gewonnen.

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-diäthyl-perhydropyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon **21**



$C_{24}H_{20}N_2O_5$
416,4

Aus 3-Benzoylchromon und N,N'-Diäthylbarbitursäure nach Vorschrift 1; Ausbeute: 68 % der Theorie

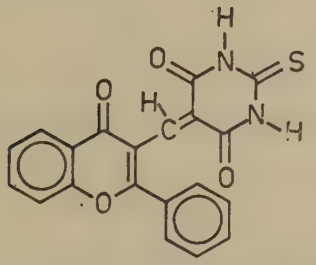
schwach gelbe Nadeln (Äthanol) Schmp. = 226°

Ber.: C 69,23 H 4,81 N 6,73

Gef.: C 69,12 H 4,87 N 6,71

Molekulargewichtsbestimmung: 392 (Chloroform)

2-[4,6-Dioxo-2-thio-perhydropyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon **22**



$C_{20}H_{12}N_2O_4S$
376,4

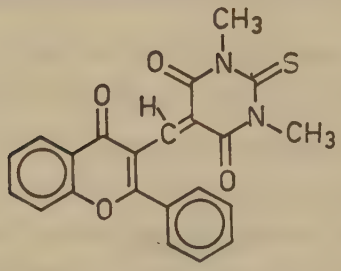
Aus 3-Benzoylchromon und 2-Thiobarbitursäure nach Vorschrift 1; Ausbeute: 34 % der Theorie

gelbe Kristalle (Äthanol) Schmp. = 228°

Ber.: C 63,82 H 3,21 N 7,44 S 8,50

Gef.: C 64,03 H 3,47 N 7,24 S 8,10

3-[4,6-Dioxo-2-thio-1,3-dimethyl-perhydropyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon **23**



$C_{22}H_{16}N_2O_4S$
404,5

Aus 3-Benzoylchromon und N,N'-Dimethylthiobarbitursäure nach Vorschrift 1; Ausbeute: 59 % der Theorie

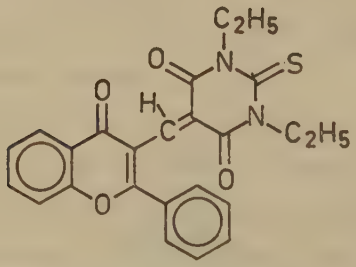
gelbe Kristalle (Äthanol) Schmp.: 230°

Ber.: C 65,35 H 3,96 N 6,93 S 7,92

Gef.: C 65,46 H 4,18 N 6,96 S 7,40

Molekulargewichtsbestimmung: 386 (Chloroform)

3-[4,6-Dioxo-2-thio-1,3-diäthyl-perhydropyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon **24**



$C_{24}H_{20}N_2O_4S$
432,5

Aus 3-Benzoylchromon und N,N'-Diäthylthiobarbitursäure nach Vorschrift 1; Ausbeute: 64 % der Theorie

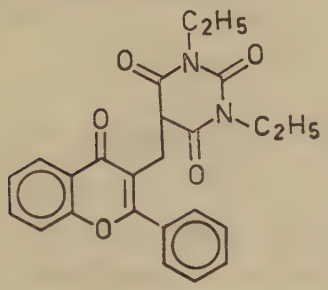
gelbe Kristalle (Äthanol) Schmp.: 226°

Ber.: C 66,67 H 4,63 N 6,48 S 7,41

Gef.: C 66,89 H 4,86 N 6,45 S 7,29

Molekulargewichtsbestimmung: 415 (Chloroform)

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-diäthyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)-methyl]-flavon **27**



$C_{24}H_{22}N_2O_5$
418,5

0,01 Mol **21** wurde in 50 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 400 mg Palladium auf Kohle bei 70° hydriert. Nachdem ein Äquivalent Wasserstoff verbraucht worden war, wurde die Hydrierung abgebrochen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel zu zwei Dritteln abgezogen. Nach dem Erkalten wurde mit wenig Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet.
Ausbeute: 83 % der Theorie

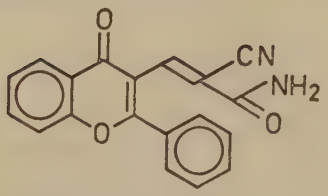
weiße Kristalle (Äthanol) Schmp.: 132°

Ber.: C 68,90 H 5,26 N 6,70

Gef.: C 69,10 H 5,44 N 6,71

Molekulargewichtsbestimmung: 397 (Chloroform)

3-[1-Cyan-1-carbamido-äthenyl]-flavon **28**



$C_{19}H_{12}N_2O_3$
316,3

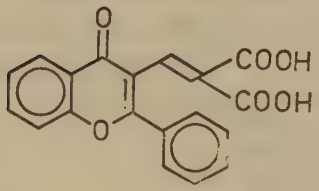
Aus 3-Benzoylchromon und Malondinitril nach Vorschrift 1;

Ausbeute: 41 % der Theorie

gelbe Kristalle (Butanol) Schmp.: 220°

Ber.:	C	72,15	H	3,80	N 8,86
Gef.:	C	72,16	H	4,28	N 8,55

α-Carboxyl-ß-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-acrylsäure **29**



$C_{19}H_{12}O_6$
336,3

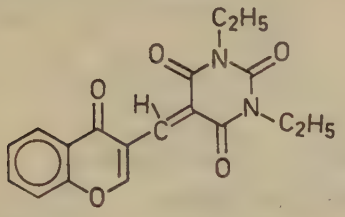
0,01 Mol **28** wurden in 150 ml 25%iger Natronlauge zwanzig Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Eiskühlung mit 20%iger Schwefelsäure angesäuert, dabei fiel ein gelber Niederschlag.

Ausbeute: 35 % der Theorie

gelbe Kristalle (Butanol) Schmp.: 232°

Ber.:	C	67,8	H	3,57
Gef.:	C	68,28	H	4,27

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromon **30**



$C_{16}H_{12}N_2O_5$
312,3

Aus 3-Formylchromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure nach Vorschrift 1; Ausbeute: 13 % der Theorie (5 x umkristall.)

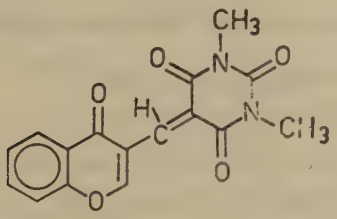
hellgelbe Kristalle (Butanol) Schmp.: 202°

Ber.: C 61,54 H 3,85 N 8,98

Gef.: C 61,48 H 3,93 N 8,99

Molekulargewichtsbestimmung: 310 (Chloroform)

3-[2,4,6-Trioxo-1,3-diäthyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromon **31**



$C_{18}H_{16}N_2O_5$
340,3

Aus 3-Formylchromon und N,N'-Diäthylbarbitursäure nach Vorschrift 1; Ausbeute: 21 % der Theorie (6 x umkristall.)

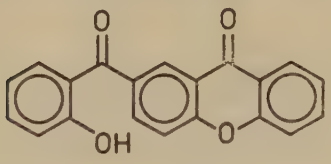
orangefarbene Kristalle (Butanol) Schmp.: 172°

Ber.: C 63,53 H 4,71 N 8,24

Gef.: C 63,44 H 4,76 N 8,32

Molekulargewichtsbestimmung: 340 (Chloroform)

2-Salicoylxanthon **35**



$C_{20}H_{12}O_4$
316,3

Aus 3-Acetylchromon nach Vorschrift 1 (ohne weiteren Reaktionspartner). Ausbeute: 28 % der Theorie

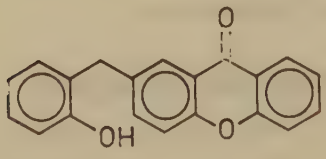
hellgelbe Kristalle (Äthanol) Schmp.: 186°

Ber.: C 75,95 H 3,80

Gef.: C 75,89 H 3,96

Molekulargewichtsbestimmung: 310 (Chloroform)

2-Salicylxanthon **36**



$C_{20}H_{14}O_3$
302,3

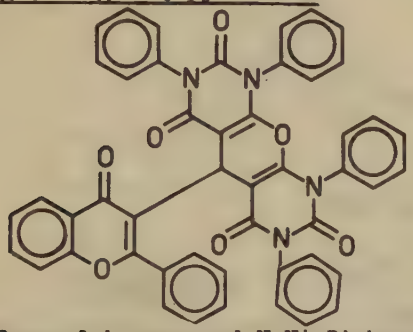
0,002 Mol **35** wurden in 50 ml Eisessig in der Wärme gelöst und nach Zusatz von 60 mg Palladium auf Kohle bei 90°C hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Der Katalysator wurde abgetrennt, beim Erkalten fielen aus der Lösung weiße Kristalle. Ausbeute: 73 % der Theorie

weiße Kristalle (Äthanol) Schmp.: 213°

Ber.: C 79,46 H 4,64

Gef.: C 79,60 H 5,04

2,4,6,8-Tetraoxo-1,3,7,9-tetraphenyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran **38**



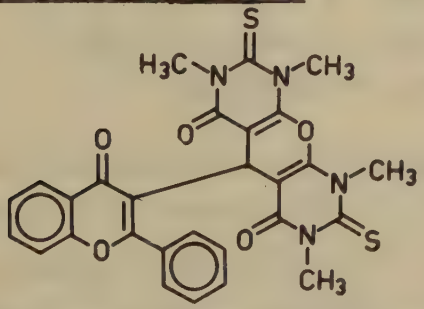
$C_{48}H_{30}N_4O_7$
774,8

3-Benzoylchromon und N,N'-Diphenylbarbitursäure wurden nach Vorschrift 2 umgesetzt. Ausbeute: 37 % der Theorie

weiße Kristalle (Xylol) Schmp.: 328°

Ber.:	C	74,42	H	3,88	N	7,24
Gef.:	C	74,48	H	4,03	N	7,25

4,6-Dioxo-2,8-dithion-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran **39**



$C_{28}H_{22}N_4O_5S_2$
558,7

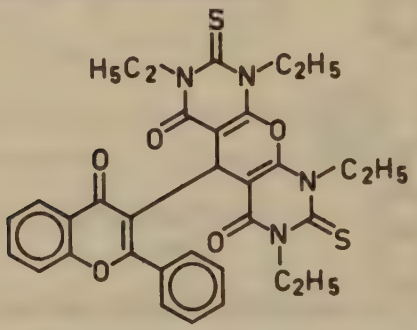
Aus 3-Benzoylchromon und N,N'-Dimethylthiobarbitursäure nach Vorschrift 2. Ausbeute: 53 % der Theorie

weiße Kristalle (Eisessig) Schmp.: 331°

Ber.:	C	60,20	H	3,94	N	10,04	S	11,47
Gef.:	C	60,06	H	4,32	N	10,06	S	11,40

Molekulargewichtsbestimmung: 534 (Chloroform)

4,6-Dioxo-2,8-dithion-1,3,7,9-tetraäthyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran **40**



$C_{32}H_{30}N_4O_5S_2$
614,8

Aus 3-Benzoylchromon und N,N'-Diäthylthiobarbitursäure nach Vorschrift 2.

Das Rohprodukt wurde in heißem Eisessig gelöst - beim Erkalten kristallisierte **24** aus. Aus der eingeengten Mutterlauge fiel nach vierundzwanzig Stunden **40** aus.

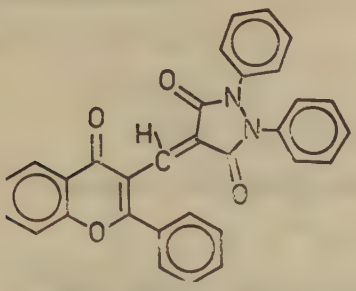
Ausbeute: 21 % der Theorie

weiße Kristalle (Äthanol) Schmp.: 253°

Ber.:	C	62,54	H	4,89	N	9,12	S 10,42
Gef.:	C	62,43	H	5,05	N	9,19	S 10,31

Molekulargewichtsbestimmung: 595 (Chloroform)

3-[3',5'-Dioxo-1',2'-diphenyl-pyrazolidinyl-(4')-methyl]-flavon **49**



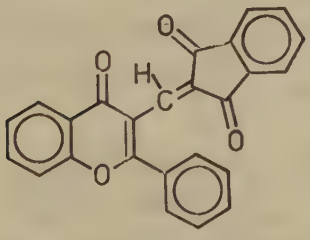
$C_{31}H_{20}N_2O_4$
484,5

Aus 3-Benzoylchromon und N,N'-Diphenyldioxopyrazolidin nach Vorschrift 2. Ausbeute: 66 % der Theorie

orangefarbene Kristalle (Eisessig) Schmp.: 293°

Ber.:	C	76,86	H	4,13	N 5,79
Gef.:	C	77,00	H	4,31	N 5,84

3-[1,3-Dioxo-indanyliden-(2)-methyl]-flavon **50**



$C_{25}H_{14}O_4$
378,4

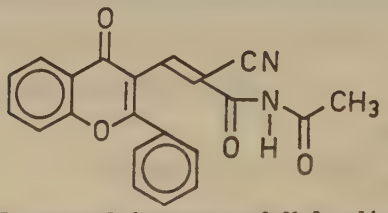
Aus 3-Benzoylchromon und 1,3-Indandion nach Vorschrift 2. Ausbeute: 54 % der Theorie

goldbraune Flitter (Butanol) Schmp.: 237°

Ber.:	C	79,30	H	3,70	
Gef.:	C	79,33	H	3,97	

Molekulargewichtsbestimmung: 376 (Chloroform)

3-[1-Cyan-1-(N-acetyl)-carbamido-äthenyl]-flavon **51**



$C_{21}H_{14}N_2O_4$
358,4

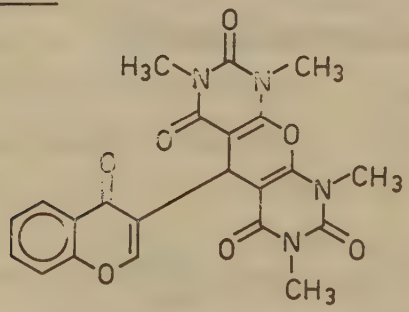
Aus 3-Benzoylchromon und Malondinitril nach Vorschrift 2.

Ausbeute: 26 % der Theorie

farblose Kristalle (Butanol) Schmp.: 270°

Ber.:	C	70,40	H	3,91	N 7,82
Gef.:	C	70,19	H	4,44	N 8,08

2,4,6,8-Tetraoxo-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran **52**



$C_{22}H_{18}N_4O_7$
450,4

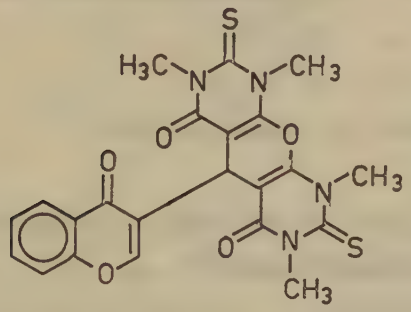
Aus 3-Formylchromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure nach Vorschrift 2. Aus der Lösung fiel zuerst **30**, nach dem Einengen der Mutterlauge kristallisierte **52** aus.

Ausbeute: 12 % der Theorie

weiße Kristalle (Butanol) Schmp.: 223°

Ber.:	C	58,75	H	4,03	N 12,46
Gef.:	C	59,1	H	4,43	N 12,24

4,6-Dioxo-2,8-dithion-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyran **53**



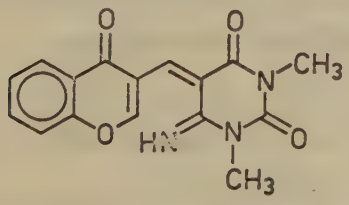
$C_{22}H_{18}N_4O_5S_2$
482,6

Aus 3-Formylchromon und N,N'-Dimethylthiobarbitursäure nach Vorschrift 2. Ausbeute: 64 % der Theorie

weiße Kristalle (Butanol) Schmp.: 326°

Ber.:	C	54,77	H	3,75	N	11,62	S 13,28
Gef.:	C	54,70	H	3,90	N	11,66	S 13,03

3-[2,6-Dioxo-4-imino-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromon **55**



$C_{16}H_{13}N_3O_4$
311,3

0,02 Mol 1,3-Dimethyl-4-aminouracil wurden in 150 ml siedendem Wasser gelöst. In einem Guß wurde eine heiße Lösung von 0,01 Mol 3-Formylchromon in 150 ml Wasser zugefügt, dabei entstand sofort ein weißer Niederschlag. Unter kräftigem Rühren wurde noch zwanzig Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag

abfiltriert und mehrmals mit heißem Alkohol gewaschen.

Ausbeute:39 % der Theorie

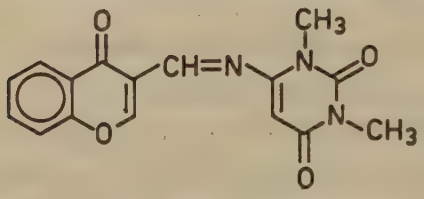
weißes, kristallines Pulver (Dioxan) Schmp.: 362°

Ber.: C 61,73 H 4,18 N 13,50

Gef.: C 61,71 H 4,19 N 13,82

Molekulargewichtsbestimmung: 311 (Massenspektrum)

2,6-Dioxo-1,3-dimethyl-N-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)-methylen]-[1,2,3,4-tetrahydropyrimidinyl-(4)]-amin **56**



$C_{16}H_{13}N_3O_4$

311,3

0,02 Mol 1,3-Dimethyl-4-aminouracil wurden in 40 ml einer Äthanol-Wasser-Mischung (1:1) in der Siedehitze gelöst. Anschließend wurde mit einer heißen Lösung von 0,01 Mol 3-Formylchromon in 50 ml Äthanol versetzt und 1 Tropfen Piperidin hinzugefügt. Es wurde noch 5 Minuten am Rückfluß erhitzt, dabei entstand ein gelblicher Niederschlag.

Ausbeute: 28 % der Theorie

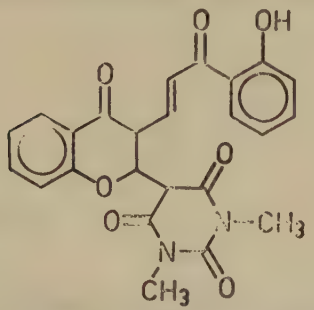
hellgelbe Kristalle (Heptan) Schmp.: 223°

Ber.: C 61,73 H 4,18 N 13,50

Gef.: C 61,37 H 3,96 N 13,52

Molekulargewichtsbestimmung: 311 (Massenspektrum)

2-[2,4,6-Trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)]-3-(ß-salicoyl-äthenyl)-chromanon **61**



$C_{24}H_{20}N_2O_7$
448,4

Aus Chromon oder dimerem Chromon mit N,N'-Dimethylbarbitursäure nach Vorschrift 3. Ausbeute: 64 % der Theorie

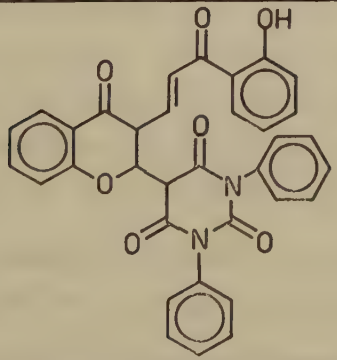
farblose Kristalle (Äthylacetat) Schmp.: 170°

Ber.: C 64,29 H 4,46 N 6,23

Gef.: C 64,39 H 4,54 N 6,02

Molekulargewichtsbestimmung: 429 (Chloroform)

2-[2,4,6-Trioxo-1,3-diphenyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)]-3-(ß-salicoyl-äthenyl)-chromanon **62**



$C_{34}H_{24}N_2O_7$
572,6

Aus Chromon oder dimerem Chromon mit N,N'-Diphenylbarbitursäure nach Vorschrift 3. Ausbeute: 48 % der Theorie

farblose Kristalle (Butanol) Schmp.: 234°

Ber.: C 71,35 H 4,23 N 4,89

Gef.: C 71,02 H 4,41 N 4,76

Molekulargewichtsbestimmung: 563 (Chloroform)

Lebenslauf

Am 29. Januar 1940 wurde ich in Berlin geboren als Sohn des Oberbaurats Dipl.-Ing. Helmut Schikorr und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Köhler.
Vom September 1946 bis zum März 1952 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Lichterfelde. Anschließend wechselte ich an die Hermann-Ehlers-Schule in Berlin-Steglitz, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.
Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Erasmus-Apotheke in Berlin-Grunewald bestand ich 1962 in Berlin die Pharmazeutische Vorprüfung.
Im Sommersemester 1964 begann ich an der Technischen Universität Berlin mit dem Studium der Pharmazie. Im Sommer 1965 wechselte ich an die Freie Universität Berlin - hier bestand ich im April 1967 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Anschließend begann ich unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. F. Eiden mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.
Außer Herrn Prof. Eiden möchte ich von meinen akademischen Lehrern besonders erwähnen die Herren Professoren Frömming, Hänsel, Loth, Manecke, Schenck und Schmidt.